

REPORTE BREVE N° 11

USO DE ECULIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Última actualización: 26 de marzo de 2020

USO DE ECULIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19

A la fecha, no está aprobado el uso de vacunas o tratamientos farmacológicos convencionales para el tratamiento de COVID-19. No obstante, algunos especialistas vienen recomendando el uso de tratamientos alternativos para prolongar la vida de los pacientes infectados lo suficiente hasta que el cuerpo responda a la terapia de soporte (Hudson Medical 2020). Esto, considerando la experiencia previa de la epidemia del SARS-CoV, en la cual se evidenció que la activación sistemática de los componentes del complemento en los pulmones conllevaba una respuesta inflamatoria descontrolada, con la consiguiente producción de una serie de citoquinas y quimioquinas que gatillaban una mayor inflamación y reclutamiento de neutrófilos. Así, se tuvo un particular interés por los componentes del complemento conocidos como anafilatoxinas, las cuales son las formas activadas del complemento C3, C4 y C5 (i. e. C3a, C4a, y C5a, respectivamente), las cuales tendrían una de las propiedades proinflamatorias más potentes del sistema del complemento (Gralinski et al. 2018). En ese sentido, se ha propuesto el bloqueo del C5a como un tratamiento para la injuria pulmonar aguda durante la patogénesis de algunas infecciones virales (Wang et al. 2015), sustentado en el hecho de que el uso de anticuerpos contra el C5a habría mostrado tener un efecto protector durante la infección del virus de la influenza H5N1 en ratones (Sun et al. 2013).

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, se ha propuesto el uso de eculizumab (Soliris®), un anticuerpo monoclonal con alta afinidad por la proteína C5 del complemento, cuya unión inhibe su activación a C5a y que ha sido aprobado por la FDA para hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome urémico hemolítico atípico, y miastenia gravis generalizada (FDA 2019). Algunos especialistas han propuesto la hipótesis de que eculizumab reduciría la inflamación sistémica y el daño pulmonar grave, lo cual mejoraría la probabilidad de supervivencia de los pacientes con distrés respiratorio agudo causado por la infección del SARS-CoV-2 (COVID-19) (AEMPS 2020; Hudson Medical 2020).

MÉTODOS.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática rápida de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con COVID 19. Para ello realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed y en Cochrane Library. Así mismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud, así en las principales sociedades o instituciones especializadas, tales como la *World Health Organization* (WHO), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), y *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov y <http://apps.who.int/trialsearch> que contengan estudios acerca de eculizumab y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia.

USO DE ECULIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19

RESULTADOS.

Guías de práctica clínica (GPC).

1. *Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated March 7, 2020 (CDC 2020).*

La GPC de la CDC, actualizada el 20 de marzo del 2020¹, indica que no está disponible ningún tratamiento específico para el COVID-19. La GPC de la CDC no hace ninguna recomendación específica respecto al uso de eculizumab en los pacientes con COVID-19.

2. *World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance (WHO 2020).*

La GPC interina de la OMS está destinada a los médicos que atienden a niños y adultos infectados con SARS-CoV-2, publicada el 13 de marzo del 2020 (WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4)². La GPC de la OMS no hace ninguna recomendación específica respecto al uso de eculizumab en los pacientes con COVID-19. Agrega que existen una gran cantidad de ensayos clínicos que se están llevando a cabo respecto a la eficacia y seguridad de algunos antivirales y que están registrados en las páginas web clinicaltrials.gov y <http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>.

3. *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Coronavirus (COVID19). Rapid guidelines and evidence reviews (NICE 2020).*

NICE ha publicado una serie de GPC³ que cubren el manejo de los pacientes críticos, pacientes en diálisis y de pacientes con tratamientos antineoplásicos, que se encuentran con COVID-19. A la fecha, no ha realizado ninguna recomendación específica respecto al uso de eculizumab en los pacientes con COVID-19.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de eculizumab en COVID-19.

No se encontraron ECA que hayan evaluado el uso de eculizumab en pacientes con COVID-19.

Estudios observacionales de eculizumab en COVID-19.

No se encontraron estudios observacionales que hayan evaluado el uso de eculizumab en pacientes con COVID-19.

Casos clínicos de eculizumab en COVID-19.

No se encontraron casos clínicos publicados que hayan reportado el uso de eculizumab en pacientes con COVID-19.

¹ Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Ingresado el 23 de marzo del 2020.

² Disponible en [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Ingresado el 23 de marzo del 2020.

³ Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/infections/covid-19/products?ProductType=Guidance&Status=Published>. Ingresado el 23 de marzo del 2020.

USO DE ECULIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Estudios en progreso o no publicados

1. *Eculizumab (Soliris) in Covid-19 Infected Patients (SOLID-C19)*

Dicho estudio es un ensayo clínico de fase 1, de etiqueta abierta, que estará a cargo del Dr. Thomas Pitts del Hudson Medical y tiene como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de eculizumab + tratamiento estándar en pacientes adultos con COVID-19, de la manera más precoz posible. Se excluirá a los pacientes intubados. No cuenta con fecha prevista de culminación del estudio.

CONCLUSIÓN.

No se han encontrado estudios que proporcionen evidencia científica a la fecha sobre el uso de eculizumab en pacientes con COVID-19. La propuesta del uso de eculizumab en COVID-19 se basa meramente en una plausibilidad biológica hipotetizada de acuerdo con la fisiopatología de la injuria pulmonar aguda causada por las infecciones virales, no específicamente para COVID-19. Las GPC disponibles a la fecha no mencionan el uso de eculizumab para el tratamiento de COVID-19. Por lo tanto, a la fecha no es posible sustentar técnicamente una recomendación a favor de uso eculizumab en el tratamiento de pacientes COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- AEMPS. 2020. "Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2." *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (blog). March 20, 2020. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
- CDC. 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." Centers for Disease Control and Prevention. February 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>.
- FDA. 2019. "SOLIRIS (Eculizumab) Injection." June 27, 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125166s431lbl.pdf.
- Gralinski, Lisa E., Timothy P. Sheahan, Thomas E. Morrison, Vineet D. Menachery, Kara Jensen, Sarah R. Leist, Alan Whitmore, Mark T. Heise, and Ralph S. Baric. 2018. "Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis." *MBio* 9 (5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.
- Hudson Medical. 2020. "Dr. Pitts of Hudson Medical Has Proposed a Treatment for Coronavirus Patients." Hudson Medical. February 28, 2020. <https://hudsonmedical.com/articles/dr-pitts-of-hudson-medical-has-proposed-a-treatment-for-coronavirus-patients/>.
- NICE. 2020. "Coronavirus (COVID-19) | About." CorporatePage. NICE. January 3, 2020. <https://www.nice.org.uk/covid-19>.

**USO DE ECULIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE COVID-19**

- Sun, Shihui, Guangyu Zhao, Chenfeng Liu, Xiaohong Wu, Yan Guo, Hong Yu, Hongbin Song, et al. 2013. "Inhibition of Complement Activation Alleviates Acute Lung Injury Induced by Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Virus Infection." *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 49 (2): 221–30. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0428OC>.
- Wang, Renxi, He Xiao, Renfeng Guo, Yan Li, and Beifen Shen. 2015. "The Role of C5a in Acute Lung Injury Induced by Highly Pathogenic Viral Infections." *Emerging Microbes & Infections* 4 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1038/emi.2015.28>.
- WHO. 2020. "Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (NCoV) Infection Is Suspected." March 13, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).