

REPORTE BREVE N° 30

USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

Última actualización: 06 de junio del 2020

REPORTE BREVE Nº 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

INTRODUCCIÓN.

A la fecha, no está aprobado el uso de vacunas o tratamientos farmacológicos específicos contra la COVID-19. No obstante, algunos especialistas vienen recomendando el uso de tratamientos antiinflamatorios con el objetivo de reducir o bloquear los efectos de la tormenta de citoquinas (Sarzi-Puttini et al. 2020), la cual juega un rol fundamental en la fisiopatología del COVID-19 (Siddiqi and Mehra 2020).

Anakinra es una terapia biológica que bloquea la actividad de la IL-1 alfa y beta mediante la inhibición competitiva de los receptores de IL-1. Este medicamento se encuentra aprobado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal, el síndrome de activación macrófaga, la artritis idiopática juvenil sistémica, y la enfermedad de Still del adulto (FDA 2005; EMA 2018). Su rol en enfermedades infecciosas proviene de cierta evidencia que indica que el uso de anakinra podría reducir la mortalidad o los eventos relacionados a muerte en los pacientes con sepsis severa, aunque dichos hallazgos no resultaron estadísticamente significativos (Fisher et al. 1994; Opal et al. 1997).

Así, algunos investigadores han planteado que el bloqueo temprano de la vía inflamatoria mediada por la interleuquina (IL) 1 podría reducir el riesgo de agravamiento de los pacientes con COVID-19; evitando así el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo o la mortalidad (Bilia et al. 2020; Wampler Muskardin 2020; Muñoz-Jiménez, Rubio-Romero, and Marengo de la Fuente 2020).

MÉTODOS.

Se llevó a cabo una revisión rápida de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de anakinra en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19. Para ello se llevó a cabo una búsqueda sistemática en MEDLINE a través de PubMed, en Cochrane Library y en repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org), con el objetivo de identificar guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos, estudios observacionales y serie de casos clínicos (reporte de al menos cinco pacientes). No se incluyeron reportes de casos clínicos individuales. Asimismo, 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 *Organización Mundial de la Salud (OMS)* y *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados en la página web www.clinicaltrials.gov, <http://apps.who.int/trialsearch>, y <http://www.chictr.org.cn> que contengan estudios acerca de anakinra para COVID-19, 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.

REPORTE BREVE N° 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

RESULTADOS.

Guías de práctica clínica (GPC)

1. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).(CDC 2020)

La presente GPC americana contiene recomendaciones basadas en evidencia y en opiniones de expertos para el manejo de pacientes con COVID-19 y viene siendo actualizada constantemente de forma virtual en su página web. Esta GPC la viene desarrollando el comando COVID americano (COVID-19 Treatment Guidelines Panel) y realiza recomendaciones con un grado A (fuerte), B (moderado) y C (opcional), y un nivel de evidencia I (uno o más ensayos clínicos con desenlaces clínicos o desenlaces subrogados validados; II (uno o más ensayos no aleatorizados bien diseñados o estudios observaciones de cohorte) y III (opinión de expertos).

En relación con anakinra, el comando COVID americano indica que existe data insuficiente para realizar una recomendación a favor o en contra del uso de anakinra en el manejo de los pacientes con COVID-19 (AIII). Esta decisión se basó en la existencia, a la fecha de su realización, de sólo un reporte de serie de casos de uso de anakinra en pacientes con COVID-19 moderado a severo (Aouba et al. 2020). Mientras que, según el panel, anakinra habría mostrado un perfil de seguridad tolerable en los ensayos clínicos de sepsis (Fisher et al. 1994; Opal et al. 1997).

En conclusión, el panel de la GPC de la CDC americana no hace ninguna recomendación específica respecto al uso de anakinra en pacientes con COVID-19.

2. Organización Mundial de la Salud. Clinical management COVID-19 (OMS 2020).

La GPC interina de la OMS está destinada a los médicos que atienden pacientes con la COVID-19 leve, moderada, severa y crítica, y se encuentra actualizada al 27 de mayo del 2020. La GPC de la OMS fue realizada por un comité Guideline Development Group, compuesto por especialistas expertos en el tema de todas las regiones, sin conflictos de interés identificados. Por la premura ante la pandemia, la GPC de la OMS no se llevó a cabo bajo la metodología GRADE, sino por consenso. Las recomendaciones se clasifican en verde (recomendación fuerte o punto de buena práctica clínica a favor), roja (recomendación y punto de buena práctica clínica, en contra), y amarilla (recomendación condicional a favor, o cuando la implementación requiere de especial cuidado).

La GPC de la OMS no hace ninguna recomendación específica respecto al uso de anakinra en los pacientes con COVID-19.

3. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19. Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines (National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2020).

REPORTE BREVE Nº 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

La presente GPC australiana contiene recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de pacientes con COVID-19 y viene siendo actualizada constantemente de forma virtual en su página web. Esta GPC la viene desarrollando el comando COVID australiano (National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce) mediante la metodología GRADE (del inglés Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y realiza recomendaciones a favor, en contra, condicional a favor, condicional en contra, y por consenso.

La GPC australiana no hace ninguna recomendación específica respecto al uso de anakinra en los pacientes con COVID-19.

Estudios observacionales

1. *Cavalli et al., (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study (Cavalli et al. 2020).*

Esta publicación del 01 de junio del 2020 corresponde a un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo del 10 al 27 de marzo del 2020 en el hospital San Rafael de Milán en Italia, en el que incluyeron, de manera consecutiva, a 52 pacientes adultos con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado a severo (índice de presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno [PaO₂/FiO₂] < 100 mmHg) e hiperinflamación (proteína C reactiva [PCR] > 100mg/L, ferritina > 900 ng/mL, o ambos) que fueron manejados con soporte ventilatorio no invasivo fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y que recibieron tratamiento estándar con hidroxicloroquina 200 mg VO dos veces al día, y lopinavir/ritonavir 400mg/100mg VO dos veces al día. Así, los autores compararon los desenlaces de mortalidad, sobrevivida libre de ventilación mecánica, cambios en el PCR, función respiratoria, y estado clínico luego de 21 días de seguimiento, en pacientes que adicionalmente al tratamiento estándar mencionado, recibieron anakinra (5mg/kg dos veces al día [dosis altas; n=29] EV o 100mg dos veces al día SC [dosis bajas; n=7]) y los compararon con aquellos que sólo recibieron el tratamiento estándar (n=16).

Cabe indicar que, debido a que este estudio tiene una naturaleza observacional, no se llevó a cabo un procedimiento de aleatorización para asegurar la comparabilidad de los grupos de tratamiento. Así, se observaron algunas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos anakinra y terapia estándar en el basal respecto al estado de SDRA severo (86 % vs. 56 %, riesgo relativo [RR] calculado por el Equipo Técnico del IETSI 0.65, IC 95 % 0.41 – 1.02, p = 0.0319)¹. Además, aunque se observan diferencias entre los grupos anakinra y terapia estándar en el basal de las medianas de las variables edad (62 vs. 70 años), niveles de PCR (164 vs. 188 mg/L), ferritina (1237 vs. 2218 ng/dL) y PaO₂/FiO₂ (77 vs. 96 mmHg), debido al pequeño tamaño de muestra, no podemos evaluar si estas diferencias son estadísticamente significativas, por lo que no podemos concluir si ambos grupos están balanceados en estas características.

¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Comando de Stata `csi 9 25 7 4, exact`.

REPORTE BREVE Nº 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

Eficacia

Los autores mencionaron que, luego de 21 días de seguimiento, se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos anakinra a dosis altas y tratamiento estándar, respecto a la mortalidad (3/29, 10% vs. 7/16, 44%; *hazard ratio* [HR] de muerte 0.20 intervalo de confianza [IC] 95 % 0.04 – 0.63, $p = 0.009$). Así, el Equipo Técnico del IETSI calculó el riesgo relativo [RR] de muerte y encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos anakinra y terapia estándar (RR 0.23, IC 95% 0.07 – 0.79, $p = 0.0148$)². Adicionalmente, los autores indicaron que no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva (5/29, 17% vs. 1/16, 6%; HR 0.5, IC 95 % 0,16 – 1.30, $p = 0.15$). El cálculo del RR de requerimiento de ventilación mecánica llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI tampoco mostró diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 2.80, IC 95 % 0.40 – 21.6, $p = 0.2916$)³. No se reportaron los resultados comparativos con los del grupo de anakinra a dosis bajas, aunque se indicó que luego de los siete días de tratamiento ninguno falleció y dos pacientes (29 %) requirieron de ventilación mecánica invasiva.

Seguridad

Se discontinuó el tratamiento con anakinra a siete pacientes del grupo de altas dosis (7/29, 24 %), luego de una mediana de nueve días, debido a que presentaron bacteremia (n=4) o transaminasemia (n=3). Las causas de muerte del grupo anakinra de altas dosis fueron tromboembolismo pulmonar (n=1), insuficiencia respiratoria (n=1), y falla multi-orgánica (n=1), mientras que las del grupo de terapia estándar fueron insuficiencia respiratoria (n=3), falla multiorgánica (n=3), y tromboembolismo pulmonar (n=1).

Ensayos clínicos en progreso no publicados

1. Ensayos clínicos registrados

Se identificaron 10 ensayos clínicos en la página web de clinicaltrials.gov. No se encontraron estudios adicionales en las páginas de <http://apps.who.int/trialsearch> y <http://www.chictr.org.cn>.

Nº	Registro	Población	Intervención	Control	Estado	Fase	Fecha de registro	País
1	NCT04364009 (ANACONDA)	Covid-19 (n=240)	Anakinra	ME	Reclutando	3	17/04/20	Francia
2	NCT04366232 (JAKINKOV)	Covid-19 (n=54)	Anakinra vs. Anakinra + Ruxolitinib	ME	Aún no reclutando	2	28/04/20	Francia
3	NCT04412291 (ImmCoVA)	Covid-19 (n=120)	Anakinra vs. tocilizumab	ME	Aún no reclutando	2	2/6/20	Suecia
4	NCT04357366 (Save)	Covid-19 (n=100)	Anakinra + cotrimoxazol	Ninguno	Reclutando	2	22/4/20	Grecia
5	NCT04324021	Covid-19 (n=54)	Anakinra vs. Emapalumab	ME	Reclutando	3	27/03/20	Italia

² Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Comando de Stata `csi 3 7 26 9, exact`.

³ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Comando de Stata `csi 5 1 24 15, exact`

REPORTE BREVE Nº 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

Nº	Registro	Población	Intervención	Control	Estado	Fase	Fecha de registro	País
6	NCT04339712 (ESCAPE)	Covid-19 (n=40)	Anakinra	TOCI	Reclutando	2	9/4/20	Grecia
7	NCT04341584 (CORIMUNO-ANA)	Covid-19 (n=240)	Anakinra	Ninguno	Aún no reclutando	2	10/04/20	Francia
8	NCT04362111	Covid-19 (n=20)	Anakinra	Placebo	Aún no reclutando	3	24/04/20	EEUU
9	NCT04330638 (COV-AID)	Covid-19 (n=342)	Anakinra vs. Siltuximab vs. Tociizumab	ME	Reclutando	3	24/04/20	Bélgica
10	NCT02735707 (REMAP-CAP)	Covid-19 (n=7100)	Anakinra vs. otras drogas	ME	Reclutando	4	13/04/20	Global

Abreviaturas: ME: manejo estándar; TOCI: tocilizumab; EEUU: Estados Unidos de América.

Otros estudios

1. Dimopoulos et al., (2020). Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (Dimopoulos et al. 2020) .

Este es un reporte de siete casos de pacientes varones con COVID-19 entre 51 a 84 años, con antecedentes cardiovasculares, que presentaron un puntaje mayor a 169 en el HScore⁴, un instrumento con un 93 % de sensibilidad para diagnosticar síndrome de activación macrófagica (SAM). De manera adicional a anakinra, los pacientes recibieron tratamientos adicionales tales como hidroxicloroquina, azitromicina, glucocorticoides, otros antibióticos de amplio espectro y vasopresores. Los siete pacientes incluidos presentaban insuficiencia respiratoria aguda, se encontraban en ventilación mecánica, y tenían un pO₂/FiO₂ menor a 100. Todos los pacientes recibieron anakinra a una dosis aprobada para el SAM en el ensayo clínico NCT03332225 (PROVIDE).

En total, tres pacientes fallecieron a causa de shock refractario. Además, los autores indicaron que luego de los siete días de tratamiento con anakinra, se redujo la dosis de vasopresores en seis pacientes, y se redujo el infiltrado pulmonar en las tomografías y se incrementó el índice pO₂/FiO₂ de cinco pacientes (entre un 15 % a un 117 %). Los autores sólo presentaron gráficos comparativos de los siete pacientes respecto a los desenlaces mencionados, sin cuantificar dichos cambios.

En conclusión, la evidencia procedente del estudio de Dimopoulos et al., (2020) es preliminar, corresponde a una serie de casos, y no permite establecer un beneficio neto que se pueda atribuir a anakinra en los pacientes con COVID-19.

2. Aouba et al., (2020). Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series (Aouba et al. 2020).

⁴ El instrumento HScore mide la probabilidad de presentar síndrome hematofagocítico reactivo, a través del cálculo de un puntaje que mide la edad, temperatura, organomegalia, citopenias, ferritina, triglicéridos, fibrinógeno, transaminasas y el aspirado de médula ósea. El punto de corte que ha mostrado tener una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico es el de 169 puntos.

REPORTE BREVE Nº 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

Este es un reporte de nueve casos de pacientes adultos con COVID-19 moderado a severo, hospitalizados fuera de UCI, con soporte ventilatorio a un flujo de oxígeno menor o igual a 6L/min, y PCR mayor o igual a 50 mg/L, que recibieron anakinra, a una dosis SC de 100 mg cada 12 horas desde el día uno al día tres, y luego 100 mg cada 24 horas del día cuatro al día 10.

Los autores reportaron que una paciente de 47 años presentó falla respiratoria aguda luego de seis horas de la primera dosis de anakinra, por lo que se le tuvo que suspender el tratamiento. Asimismo, según los autores, la mayoría del resto de pacientes, luego de 11 días de seguimiento, presentaron una reducción de la fiebre en el tercer día y una mejoría de los marcadores clínicos (reducción de requerimiento de soporte ventilatorio) e inflamatorios (reducción de los niveles de PCR y dímero-D); mientras que en todos se evidenció un detenimiento de la extensión de daño pulmonar en la tomografía. Finalmente, indicaron que todos los nueve pacientes estuvieron vivos en el último día de seguimiento. Cabe agregar que no se presentaron resultados estadísticos descriptivos que cuantificara los cambios mencionados en el total de pacientes, sino que sólo se presentaron los datos por cada paciente.

En conclusión, la evidencia procedente del estudio de Aouba et al., (2020) es preliminar, corresponde a una serie de casos, y no permite establecer un beneficio neto que se pueda atribuir a anakinra en los pacientes con COVID-19.

3. Pontali et al., (2020). Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease (Pontali et al. 2020).

Este es un reporte de cinco casos de pacientes adultos con COVID-19 moderado a severo que recibieron anakinra de manera temprana (i. e. según los autores, cuando el cuadro aún no es crítico o requieren de manejo en UCI), a una dosis EV de 100 mg cada 8 horas por 24 o 48 horas, para luego iniciar destete según respuesta clínica. En general, la administración de anakinra se dio entre cinco a 10 días luego del inicio de síntomas, y luego de entre cero a tres días de admisión hospitalaria. Todos los pacientes recibieron adicionalmente hidroxicloroquina, azitromicina, enoxaparina, antivirales y en algunos casos, corticoides sistémicos.

Los autores reportaron que todos los pacientes fueron dados de alta luego de entre seis a 13 días de recibir anakinra, sin observarse eventos adversos o infecciones secundarias. Asimismo, reportan que todos los cinco pacientes presentaron una mejoría rápida de los marcadores inflamatorios y de los parámetros respiratorios, así como una reducción de las anomalías pulmonares tomográficas. Cabe agregar que no se presentaron resultados estadísticos descriptivos que cuantificara los cambios mencionados en el total de pacientes, sino que sólo se presentaron los datos por cada paciente.

En conclusión, la evidencia procedente del estudio de Pontali et al., (2020) es preliminar, corresponde a una serie de casos, y no permite establecer un beneficio neto que se pueda atribuir a anakinra en los pacientes con COVID-19.

REPORTE BREVE N° 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

ANÁLISIS.

El uso de anakinra en el tratamiento de COVID-19 se basa en aspectos de plausibilidad biológica, debido a que la tormenta de citoquinas juega un papel fundamental en la fisiopatología de daño pulmonar en esta enfermedad. Así, algunos especialistas han sugerido el uso de un antagonista de la IL-1 alfa y beta, ya que, el bloqueo de sus receptores podría reducir la actividad inflamatoria, y con ello, evitar la progresión y severidad del daño pulmonar en el COVID-19.

Las GPC internacionales no brindan recomendaciones específicas respecto al uso de anakinra en los pacientes con COVID-19. La GPC de la CDC manifestó, en base al reporte de serie de casos de Aouba et al., (2020), que con dicha evidencia no era posible realizar alguna recomendación a favor o en contra del uso de anakinra en COVID-19. Las GPC de la OMS y la australiana no mencionaron el uso de ningún antagonista de la IL-1 en la lista de medicamentos contra el COVID-19.

La evidencia disponible a la fecha en relación al uso de anakinra en el COVID-19 procedente de tres series de casos no permite establecer un beneficio neto que pueda atribuirse específicamente a anakinra. Los autores de los tres reportes, luego de evaluar un total de 21 pacientes con COVID-19 moderado a severo que recibieron anakinra de forma adicional a la terapia estándar, sugirieron que anakinra mejoró los desenlaces clínicos y de laboratorio en la mayoría de los pacientes con COVID-19. No obstante, debido a que estos estudios son sólo anecdóticos, no se pueden utilizar para establecer un balance riesgo beneficio entre anakinra y la terapia estándar, en comparación con la terapia estándar sola, en el manejo de los pacientes con COVID-19.

Adicionalmente se cuenta con la publicación de Cavalli et al., 2020, un estudio observacional retrospectivo que comparó el uso de terapia estándar sola con el uso de anakinra a dosis altas y terapia estándar en pacientes con COVID-19 moderado a severo. Este estudio presenta una serie de limitaciones inherentes a su diseño que dificulta la interpretación de sus resultados. En primer lugar, no se llevó a cabo una aleatorización de los pacientes a los grupos de tratamiento anakinra a dosis alta, anakinra a dosis baja, y terapia estándar, lo que podría generar diferencias en las características basales, reduciendo la comparabilidad de los grupos (se genera sesgo de selección), e introducir variables confusoras no medidas que también podrían afectar los resultados.

Además, este estudio no contó con un sistema de cegamiento, por lo cual, los pacientes que recibieron anakinra podrían haber recibido cuidados y tratamientos adicionales a los del grupo terapia estándar, que pueden haber favorecido los desenlaces mostrados, lo cual aumenta el riesgo de sesgo del investigador.

Finalmente, llama la atención que, luego de 21 días de seguimiento, si bien se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los grupos anakinra a altas dosis y terapia estándar (10 % vs. 44 %), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes del grupo anakinra a altas dosis que requirieron ventilación mecánica invasiva (17 % vs. 6 %). Estos resultados cuentan con intervalos de confianza muy amplios, tanto en el análisis de mortalidad (IC 95% 0.07 – 0.79) como en el de requerimiento de ventilación mecánica (IC 95% 0.40 – 21.6) lo cual es atribuible al pequeño tamaño de muestra, lo cual genera hallazgos muy imprecisos.

REPORTE BREVE N° 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

En ese sentido, los resultados del estudio de Cavalli et al., 2020 presentan una serie de amenazas a su validez interna inherentes a su diseño que dificultan su interpretación para la población de pacientes con COVID-19. Por lo tanto, no permite establecer un balance neto favorable para anakinra con terapia estándar, en comparación con la terapia estándar sola, en los pacientes adultos con COVID-19.

CONCLUSIONES.

Con la evidencia disponible al día 06 de junio del 2020 no es posible llegar a conclusiones que permitan brindar recomendaciones a favor respecto al uso de anakinra en el tratamiento de COVID-19. Los estudios disponibles a la fecha son sólo exploratorios, por lo que se requieren de ECA con diseños adecuados para determinar si existe un beneficio en desenlaces clínicamente relevantes, que pueda ser atribuible a anakinra en los pacientes con COVID-19 moderado a severo, varios de los cuales se encuentran en curso. En el Perú, la investigación clínica con diseños aleatorizados en el uso de anakinra en pacientes COVID-19 es un área de oportunidad y que las instituciones de salud pueden fomentar y facilitar

REPORTE BREVE Nº 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

REFERENCIAS.

- Aouba, Achille, Aurelie Baldolli, Loïk Geffray, Renaud Verdon, Emmanuel Bergot, Nicolas Martin-Silva, and Aurélien Justet. 2020. "Targeting the Inflammatory Cascade with Anakinra in Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia: Case Series." *Annals of the Rheumatic Diseases*, May. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217706>.
- Bilia, Silvia, Daiana Giannini, Grazia Maria Luisa Rizzelli, and Antonio Tavoni. 2020. "Anakinra in COVID-19 Therapy: What Have We Learned from Adult-Onset Still's Disease?" *Clinical and Experimental Rheumatology* 38 (3): 579.
- Cavalli, Giulio, Giacomo De Luca, Corrado Campochiaro, Emanuel Della-Torre, Marco Ripa, Diana Canetti, Chiara Oltolini, et al. 2020. "Interleukin-1 Blockade with High-Dose Anakinra in Patients with COVID-19, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Hyperinflammation: A Retrospective Cohort Study." *The Lancet Rheumatology* 2 (6): e325–31. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2).
- CDC. 2020. "Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research." COVID-19 Treatment Guidelines. December 5, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- Dimopoulos, George, Quirijn de Mast, Nikolaos Markou, Maria Theodorakopoulou, Apostolos Komnos, Maria Mouktaroudi, Mihai G. Netea, et al. 2020. "Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis." *Cell Host & Microbe*, May. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.007>.
- Du, Rong-Hui, Li-Rong Liang, Cheng-Qing Yang, Wen Wang, Tan-Ze Cao, Ming Li, Guang-Yun Guo, et al. 2020. "Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study." *The European Respiratory Journal* 55 (5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>.
- EMA. 2018. "Kineret." Text. European Medicines Agency. September 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>.
- FDA. 2005. "Drug Approval Package: Kineret (Anakinra) NDA #103950." April 22, 2005. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/103950-0_Kineret.cfm.
- Fisher, C. J., J. F. Dhainaut, S. M. Opal, J. P. Pribble, R. A. Balk, G. J. Slotman, T. J. Iberti, E. C. Rackow, M. J. Shapiro, and R. L. Greenman. 1994. "Recombinant Human Interleukin 1 Receptor Antagonist in the Treatment of Patients with Sepsis Syndrome. Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Phase III RhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group." *JAMA* 271 (23): 1836–43.
- Muñoz-Jiménez, Alejandro, Esteban Rubio-Romero, and José Luis Marenco de la Fuente. 2020. "Propuesta de Uso de Anakinra En El Distrés Respiratorio Agudo Secundario a COVID-19." *Reumatología Clínica*, April. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.009>.
- National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. 2020. "Caring for People with COVID-19. Supporting Australia's Healthcare Professionals with Continually Updated, Evidence-Based Clinical Guidelines." National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. April 6, 2020. <http://covid19evidence.net.au/>.
- OMS. 2020. "Clinical Management of COVID-19." May 27, 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19>.
- Opal, S. M., C. J. Fisher, J. F. Dhainaut, J. L. Vincent, R. Brase, S. F. Lowry, J. C. Sadoff, et al. 1997. "Confirmatory Interleukin-1 Receptor Antagonist Trial in Severe Sepsis: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter

REPORTE BREVE Nº 30: USO DE ANAKINRA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE COVID-19.

- Trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group.” *Critical Care Medicine* 25 (7): 1115–24. <https://doi.org/10.1097/00003246-199707000-00010>.
- Pontali, Emanuele, Stefano Volpi, Giancarlo Antonucci, Marco Castellaneta, Davide Buzzi, Francesca Tricceri, Alessia Angelelli, et al. 2020. “Safety and Efficacy of Early High-Dose IV Anakinra in Severe COVID-19 Lung Disease.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, May. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.002>.
- Sarzi-Puttini, Piercarlo, Valeria Giorgi, Silvia Sirotti, Daniela Marotto, Sandro Ardizzone, Giuliano Rizzardini, Spinello Antinori, and Massimo Galli. 2020. “COVID-19, Cytokines and Immunosuppression: What Can We Learn from Severe Acute Respiratory Syndrome?” *Clinical and Experimental Rheumatology* 38 (2): 337–42.
- Siddiqi, Hasan K., and Mandeep R. Mehra. 2020. “COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical–Therapeutic Staging Proposal.” *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 39 (5): 405–7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
- Wampler Muskardin, Theresa L. 2020. “Intravenous Anakinra for Macrophage Activation Syndrome May Hold Lessons for Treatment of Cytokine Storm in the Setting of Coronavirus Disease 2019.” *ACR Open Rheumatology* 2 (5): 283–85. <https://doi.org/10.1002/acr2.11140>.
- WHO. 2020. “Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).” February 24, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- Xie, Jiang, Naima Covassin, Zhengyang Fan, Prachi Singh, Wei Gao, Guangxi Li, Tomas Kara, and Virend K. Somers. 2020. “Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19.” *Mayo Clinic Proceedings* 95 (6): 1138–47. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>.
- Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. 2020. “Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study.” *Lancet (London, England)* 395 (10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).