

¿Cabe un tratamiento con ruxolitinib en el síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19?

Dr Claudio Marcelo Iastrebner

Médico Hematólogo
Docente Adscripto UBA

miastrebner@gmail.com



**CORREO
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N° 1: 101-103
Enero - Abril 2020

En diciembre de 2019 se reporta por primera vez una infección del tracto respiratorio atribuida a un nuevo virus que primero fue descrito como neumonía de etiología desconocida, pero luego se supo que se trataba de un coronavirus. En febrero de 2020 la OMS lo denomina “COVID-19”, un acrónimo de “enfermedad por coronavirus 2019”⁽¹⁾ y en marzo de 2020 declara la “pandemia”. Una de las principales preocupaciones de esta afectación es la mortalidad, que oscila entre 0.5 y 10%, con tasas de hospitalización entre el 10-20%, según diferentes países. La capacidad de contagio es sumamente alta con tasas de reproducción de 2.2, esperándose así un incremento exponencial del virus en la comunidad^(2,3).

La transmisión se da de humano a humano. La proteína S del coronavirus se une a las células huésped mediante el receptor de angiotensina tipo 2 (ACE2) fusionándose con la membrana celular y liberando el ARN viral. A nivel intracelular, el ARN es identificado y usualmente reconocido mediante receptores tipo Toll (TLR) 3, 7, 8 y 9. El receptor de ARN tipo gen inducible por ácido retinoico (RIG-I), receptor de melanoma citosólico asociado a diferenciación tipo 5 (MDA5) y nucleotidiltransferasa cíclica GMP-AMP sintetasa (cGAS) son los responsables del reconocimiento del ARN viral. Estos complejos celulares generan diversas cascadas de señalización que activan factores de transcripción nuclear tipo factor-KB (NF-KB) y factor regulatorio de interferón (IRF3) con la producción de interferones tipo I (IFN-a/b) y una serie de citoquinas proinflamatorias⁽⁴⁾.

Así pues, la respuesta inmune es vital para la resolución de la infección pero, si ésta evoluciona fuera

de control, se transforma en la propia causante de la gravedad. Se han observado diversas citoquinas elevadas en pacientes con COVID-19: IL-1, IL-6, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GCSF, factor estimulante de colonias de monocitos (MCSF), MCP-1, MIP-1 α , factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), IFN- γ y TNF- α . Varios reportes anatomopatológicos de autopsias evidenciaron una respuesta inflamatoria importante en las vías aéreas inferiores con subsecuente lesión pulmonar. La tormenta de citoquinas es originada por la invasión de la mucosa respiratoria y, luego, por la respuesta inmune desencadenada⁽⁵⁾.

Muchas citoquinas confluyen estimulando la vía de señalización JAK/STAT en respuesta a estímulos inflamatorios sistémicos. En mamíferos, las vías de JAK-STAT (del inglés *Signal Transducers and Activators of Transcription*) están constituidas por cuatro JAK quinasas (JAK 1-3 y tirosina quinasa 2 [TYK2]) y siete STATs (STAT 1-6 con los homólogos STAT5a y b). Las señales de la cascada se inician por la unión de las citoquinas al receptor JAK, el cual es activado por transfosforilación. Una vez activado, STAT se une a su receptor de señales intracelulares para finalmente intervenir en procesos de transcripción y traducción⁽⁶⁾. Incluso, se ha señalado las vías STAT3 y STAT5A como posibles blancos contra el virus⁽⁷⁾.

Los inhibidores del JAK han demostrado ser efectivos en diversas patologías caracterizadas por respuestas inflamatorias desmedidas y lesiones tisulares de diversos órganos. Uno de los ejemplos más claros de esto es el uso del inhibidor de JAK1/

JAK2, ruxolitinib (Jakavi®), en patologías como mielofibrosis, enfermedad injerto contra huésped (EICH) o síndrome hemofagocítico⁽⁸⁾.

Otros datos preclínicos han demostrado que ruxolitinib bloquea IFN- γ y mediante expansión de linfocitos B CD38⁺ CD27⁻ del centro germinal, mientras que tofacitinib (inhibidor de JAK1/3) impide la expansión de células B.

Los estudios clínicos REACH en población con EICH refractaria a esteroides han demostrado respuestas clínicas favorables. El REACH 1 utilizó 5 mg vía oral cada 12 hs y, de no presentar reacciones adversas en los primeros 3 días de tratamiento, se incrementaba la dosis a 10 mg vía oral cada 12 hs. Los estudios REACH 2 y 3 iniciaron directamente con 10 mg cada 12 hs sin observar mayores tasas de toxicidad, por lo que ésta es la dosis que se considera adecuada actualmente para EICH⁽⁸⁾.

Varios son los artículos que reportaron el beneficio de ruxolitinib en síndrome de linfocitosis hemofagocítica (HLH) primaria y secundaria reportados, entre otros, por Tefferi y col. En estos estudios, al igual que como se ha comentado anteriormente, se documentó un descenso en los niveles de citoquinas proinflamatorias post-tratamiento (IL-6, TNF- α , GM-CSF, MCP-1 y MIP-1 α) demostrando ser superior incluso al uso de IFN- γ ⁽⁹⁻¹²⁾.

Otros estudios también demuestran efectividad del inhibidor de JAK 1-2 en patologías como mastocitosis sistémica o dermatomiositis juvenil refractaria con reducción importante en los niveles de IL-6, TNF- α y MCP-1^(13-15,19).

Ruxolitinib se absorbe por mucosa oral con una biodisponibilidad del 95%, alcanzando un pico plasmático en 1-2 horas con vida media de 2.8-3 horas⁽¹⁶⁾. Al ser un medicamento ya conocido en hematología y enfermedades autoinmunes, se ha reportado su uso en situación de síndrome agudo respiratorio severo por COVID-19 en la ciudad de Livorno, Italia,

presentando respuestas favorables sin defunciones y con adecuada tolerancia en 8 pacientes⁽¹⁷⁾.

Por lo mencionado, se justifica realizar un ensayo clínico con la siguiente hipótesis: el ruxolitinib controlaría la respuesta inflamatoria desmedida en el síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 y, de esa manera, disminuiría la proporción de pacientes que progresan y se agravan.

Objetivos planteados: evaluar la eficacia del ruxolitinib en el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 por medio de la medición de la proporción de pacientes con agravamiento clínico (definido por un requerimiento de FIO₂ \geq 50% y/o requerimiento de asistencia respiratoria mecánica) durante los 14 días posteriores al inicio del tratamiento. Entre otros objetivos se menciona: evaluar el tiempo promedio de estancia intrahospitalaria, la evolución de los parámetros de inflamación sistémica, la tasa de mortalidad, la proporción de requerimiento de ventilación mecánica asistida, las reacciones adversas y la proporción de infecciones secundarias.

Criterios de iniciación de un tratamiento con ruxolitinib: ser portador de infección por SARS-Cov2 confirmado por método validado, firmar un consentimiento informado, presentar síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 manifestado por: frecuencia respiratoria \geq 20/min, saturación de O₂ \leq 93% con FiO₂ al 0,21 e imágenes pulmonares en tomografía o radiografía de tórax compatibles.

Comentario final: como hematólogos se nos presenta una oportunidad de colaborar con el equipo de salud dedicado al tratamiento del Covid-19, ofreciendo nuestros conocimientos y experiencia en el uso de esta medicación. Sin duda, la apertura de un ensayo clínico permitirá responder la hipótesis planteada más arriba.

Bibliografía

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
2. Johns Hopkins CR. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) by Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Monitor del Covid-19. Cifras, medidas y actualizaciones sobre coronavirus. Ministerio de Salud, Redacción, República Argentina. <https://www.redaccion.com.ar/coronavirus-tablero-con-cifras-medidas-y-actualizaciones-en-tiempo-real/>
4. Dennis McGonagle et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumo-

- nia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews* p 1-7 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251717>
5. Banerjee S et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs* (2017) 77:521–546 DOI 10.1007/s40265-017-0701-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255960>
 6. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Cell Discovery Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073332/pdf/41421_2020_Article_153.pdf
 7. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbow B, Von Bubnoff N. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. [cited 2020 Mar 26]; <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/imt-2017-0156>
 8. Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, Tillman H, Picarsic J, Bassett R, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* [Internet]. 2019 Jul 11 [cited 2020 Mar 26];134(2):147–59. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/134/2/147/260697/Mechanisms-of-action-of-ruxolitinib-in-murine>
 9. Zinter MS, Herminston ML. Calming the storm in HLH. *Blood* [Internet]. 2019 Jul 11 [cited 2020 Mar 26];134(2):103–4. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/134/2/103/1553887/blood.bld2019001333c.pdf>
 10. Sin JH, Zangardi ML. Ruxolitinib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: First case report. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019 Sep 1;12(3):166–70. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S165838761830116X?token=A5F61E3EC545FCE2A974769770B4C89C51A6F709445D8025AF6368AD7835EBE1B0ED05F35920448FA67EA2B2D6290DCC>
 11. Slostad J, Hoversten P, Haddox CL, Cisak K, Paludo J, Tefferi A. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single patient experience. Vol. 93, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. E47–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29134683>
 12. Fioranelli M, Rocchia MG, Lotti T. Treatment of dermatomyositis with ruxolitinib. *Dermatol Ther* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Mar 26];29(4):285. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dth.12308>
 13. Aeschlimann F, Frémond M-L, Duffy D, Rice GI, Charuel J-L, Bondet V, et al. A Child With Severe Juvenile dermatomyositis Treated With Ruxolitinib. *Brain*. 2018 Oct 15;141:1–5.
 14. Hermans MAW, Schrijver B, van Holten-Neelen CCPA, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, van Daele PLA, et al. The JAK1/JAK2- inhibitor ruxolitinib inhibits mast cell degranulation and cytokine release. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Mar 26];48(11):1412–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cea.13217>
 15. Jakafi (ruxolitinib) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/jakafi-ruxolitinib-999703>
 16. Ternavasio-De La Vega HG, Castaño-Romero F, Ragozzino S, Sánchez González R, Vaquero-Herrero MP, Siller-Ruiz M et al. Coronavirus, ospedale di Livorno, primi esiti positivi in pazienti trattati con farmaco “anti-terapie intensive” | Città di Livorno [Internet]. [cited 2020 Apr 1]. Available from: <http://www.comune.livorno.it/articolo/coronavirus-ospedale-livorno-primi-esiti-positivi-pazienti-trattati-farmaco-anti-terapie>
 17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331665?term=ruxolitinib&cond=Covid&draw=2>
 18. Harrison CM, Vannucci AN. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016 30 1701:1707 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27211272>
 19. Massimo Gadina, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice *Rheumatology*. 2019;58:14-16 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657570/>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.