

Tratamiento de la neumonía COVID-19 con acetato de icatibant: una vía de tratamiento inusual

Exceptional treatment of COVID-19 pneumonia with icatibant

Sr. Editor:

El acetato de icatibant actúa como antagonista competitivo del receptor tipo 2 de la bradicinina. Está aprobado para el tratamiento del ataque agudo de angioedema hereditario y se puede administrar en dosis repetidas según la evolución clínica¹⁻³. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es una de las enzimas que degradan la bradicinina, consecuentemente el uso de los inhibidores de la ECA (IECA) inhiben la degradación de la bradicinina, produciendo un aumento de su concentración, y en algunos pacientes causa un angioedema bradicinérgico que responde a la administración de icatibant⁴⁻⁶. En el caso de la infección por SARS-CoV-2 la endocitosis viral se produce a través del receptor de la ECA tipo 2 (ECA2), reduciendo la expresión de esta enzima, que lleva a una disminución de la degradación de la bradicinina, elevando así su concentración. En los pulmones, esta bradicinina aumenta la permeabilidad vascular y la activación inflamatoria, y da lugar a un edema inflamatorio, que se expresa radiológicamente en forma de infiltrados pulmonares. El bloqueo con icatibant del receptor de la bradicinina puede tener efectos beneficiosos en la evolución clínica de estos pacientes, al detener esta permeabilidad y activación inflamatoria pulmonar⁷⁻⁸. Se describe el caso de un paciente con neumonía por infección por SARS-CoV-2 y concomitantemente un angioedema bradicinérgico, que recibía tratamiento con enalapril. La administración de icatibant detuvo la progresión del angioedema, junto con una rápida mejoría de los infiltrados pulmonares, así como la rápida normalización de los niveles de dímero-D.

Varón de 70 años con antecedentes de hipertensión arterial, en tratamiento con enalapril, y dislipemia en tratamiento con atorvastatina que consultó en el servicio de urgencias (SU) por febrícula, odinofagia y disgeusia, sin otra sintomatología acompañante, de 4 días de evolución. Se practicó estudio radiológico de tórax

que resultó normal, así como analítica sanguínea que no mostró datos relevantes. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) tomada mediante hisopo de frotis nasofaríngeo fue positiva para SARS-CoV-2, y fue dado de alta con las medidas habituales de aislamiento, tratamiento sintomático y normas sobre síntomas de alarma para acudir de nuevo al SU. A las 48 horas el paciente consultó por angioedema del labio superior y dorso de la lengua. El estudio radiológico mostraba infiltrados pulmonares bilaterales periféricos de predominio izquierdo, sugestivos de neumonía por SARS-CoV-2 (Figura 1). La saturación de oxígeno era 97% (FiO₂ 0,21). En la analítica destacaba AST 45 UI (valores normales -VN-: < 40), D-dímero 1.141 mcg/L (VN: < 250), ferritina 418 mcg/L (VN: 39-400), LDH 273 UI (VN: < 199), proteína C reactiva 78,9 mg/L (VN: < 5), y 1.140 linfocitos/ μ l. Dada la persistencia del angioedema se administró una dosis única endovenosa de 2 mg de dexclorfeniramina y 40 mg de metilprednisolona. Durante su estancia en urgencias presentó progresión del angioedema de la lengua que, dada la nula respuesta al tratamiento administrado, se orientó como angioedema bradicinérgico por IECA con compromiso de la vía aérea. Se decidió administrar 30 mg de acetato de icatibant subcutáneo, dosis que fue repetida a las 8 y 24 horas por reaparición del angioedema. El paciente fue hospitalizado y, dado que no presentaba insuficiencia respiratoria, no recibió tratamiento específico para la infección SARS-CoV-2. A las 24 y 48 horas el estudio ra-

diológico de control mostró una mejoría de los infiltrados pulmonares, así como una normalización del D-dímero (< 250 ug/L), proteína C reactiva 18,3 mg/l y desaparición del angioedema en labio y dorso de la lengua, con saturación de oxígeno del 100%. El resto de parámetros analíticos no mostraron cambios sustanciales. Fue dado de alta del hospital al 4º día y a las dos semanas se le realizó una visita de control, en la cual se encontraba asintomático.

Creemos que este caso clínico es excepcional en la medida en que resulta plausible que la mejoría del proceso neumónico podría ser debido al uso del icatibant. Existen diferentes mecanismos por los cuales la inhibición del receptor de la bradicinina con el icatibant puede producir un efecto en la infección SARS-CoV-2, y en especial en su forma de presentación más grave, el síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRAA). En general, en el SDRAA se produce una activación del sistema de contacto que da lugar a la síntesis de bradicinina, la cual aumenta la permeabilidad vascular con el consiguiente reclutamiento y activación de mediadores inflamatorios responsables finales del edema pulmonar⁹. En la infección SARS-CoV-2, el virus entra a la célula epitelial respiratoria a través del receptor ECA2⁷, y produce una disminución de su expresión, lo

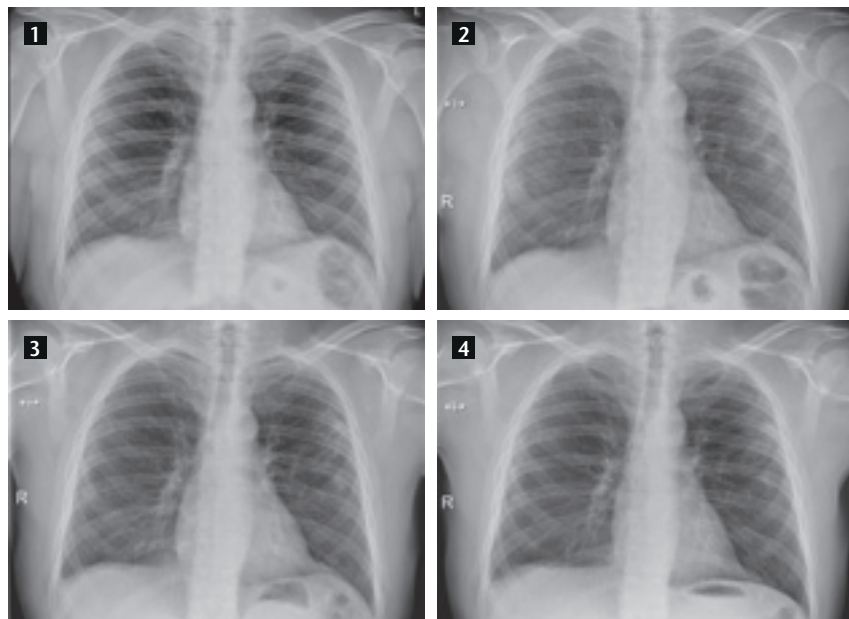


Figura 1. Estudio radiológico del paciente. Orden cronológico: La radiología de tórax número 1 corresponde al día +4 de clínica y no muestra infiltrados pulmonares. La número 2 corresponde al día +7 y muestra un infiltrado parcheado periférico en lóbulo izquierdo. La número 3 corresponde al día +8 y la número 4 al día +9 y muestran una progresiva mejoría radiológica, con atenuación de los parcheados pulmonares.

cual causa una inhibición del catabolismo de la bradicinina. A estos dos mecanismos hay que añadir otro mecanismo sugerido que consiste en que icatibant podría producir una inhibición de la proteasa M del SARS-CoV-2, enzima clave en la replicación del coronavirus. Esta circunstancia ha sido investigada para diversos fármacos, entre ellos icatibant, mediante el análisis de la estructura molecular de la proteasa M y una simulación virtual informática¹⁰.

Aunque hemos de reconocer que inicialmente se administraron corticoides al paciente, y sabemos que estos tienen un efecto beneficioso en la evolución de la infección SARS-CoV-2¹¹, únicamente se administró una dosis puntual en el inicio del cuadro, como tratamiento del angioedema. La afectación radiológica del paciente era leve y podría ser que su evolución natural fuera hacia la resolución espontánea y no ha mayor progresión, pero pensamos que en nuestro caso clínico las dosis de icatibant tuvieron un efecto positivo en la evolución radiológica ya que también se produce una normalización rápida del D-dímero, expresión de la activación del sistema de contacto. Es cierto que existen algunos casos recogidos en la literatura en relación a esta hipótesis de uso del icatibant, sin embargo, son casos en que los pacientes presentaban en su mayoría una afectación afectación grave. Nuestra hipótesis se centra en que probablemente el beneficio de este tratamiento esté en usarlo en las fases iniciales del periodo inflamatorio^{12,13}. Con la finalidad de aportar evidencia científica del papel del tratamiento con icatibant en la infección SARS-CoV-2, hemos promovido un ensayo clínico de fase II que tendrá como objetivo investigar la efica-

cia y seguridad de icatibant en pacientes infectados por SARS-CoV-2 e ingresados en unidades de hospitalización, sin ventilación mecánica invasiva, comparado con el estándar de cuidado (ICAT-COVID), cuyo reclutamiento se realizará en los servicios de urgencias de los centros participantes¹⁴.

Jordi Giol¹,
Javier Jacob¹,
Ferrán Llopis¹,
Ramón Leonart³,
Fernando Ruiz Esteve²,
Pierre Malchair¹

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

³Unidad de Alergología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

32229fjr@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El paciente ha confirmado su consentimiento para que su información personal sea publicada.

Editor responsable: Pere Llorens Soriano.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Bibliografía

- Maurer M, Magerl M, Anstegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575-96.
- Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136-48.
- Leach JK, Spencer K, Mascelli M, McCauley TG. Pharmacokinetics of single and repeat doses of icatibant. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4:105-11.
- Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372:418-25.
- Bova M, Guilarte M, Sala-Cunill A, Borrelli P, Rizzelli GM, Zanichelli A. Treatment of ACEI-related angioedema with icatibant: a case series. *Intern Emerg*. 2015;10:345-50.
- Jacob J, Bardes I, Palom X, Carrizosa M, Fuentes E. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and icatibant: a new hope. *Intern Med J*. 2015;45:1093-94.
- Tolouian R, Vahed SZ, Ghiyasvand S, Tolouian A, Ardalan M. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev*. 2020;9:e19.
- Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension*. 2020;76:51-8.
- Hess R, Wujak L, Hesse C, Sewald K, Jonigk D, Warnecke G, et al. Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs. *Thromb Haemost*. 2017;117:1896-909.
- Liu X, Wang X. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *J Genet Genomics*. 2020;47:119-21.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
- Pecori D, Della Siega P, Sozio E, Barbano E, Mazzoran L, Zanichelli A, et al. Icatibant in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: a case description. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:451-2.
- van de Veerdonk FL, Kouijzer IJE, de Nooijer AH, van der Howven HG, Maas C, Netea MG, et al. Outcomes Associated With Use of a Kinin B2 Receptor Antagonist Among Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2017708.
- Clinical trials register.eu. Randomized, open, multicenter phase II clinical trial, proof of concept, to evaluate efficacy and safety of icatibant in hospitalized patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) without assisted ventilation compared with standard care. (Consultado 2 Marzo 2021). Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002166-13/ES>