

Ruxolitinib como uso compasivo para la covid-19 frente al tratamiento con cloroquinas: Reporte de 100 casos en el Hospital de Especialidades Portoviejo - Ecuador

Ruxolitinib como uso compasivo para la Covid-19 frente al tratamiento con cloroquinas: Reporte de 100 casos en el Hospital de Especialidades Portoviejo - Ecuador

Guillen Cuadros, Mayra¹; Wittong Montesdeoca, Raquel¹; Cornejo Lago, Silvia¹; Macías Zambrano, Daniel²

Recibido: 10/11/2021
Aceptado: 04/07/2022

Correspondencia

Dra. Mayra Guillen Cuadros
E-mail:
neumoguillen@hotmail.com
Portoviejo, Ecuador

RESUMEN

El uso compasivo de ruxolitinib en la covid-19 demostró una mejoría en las imágenes de tórax y mayor número de altas en el grupo que lo usó vs. el grupo 1 (cloroquinas y azitromicina), con descenso de los marcadores inflamatorios. Existe un artículo que señaló que un caso que fue refractario a la terapia anti-IL6, pero respondió a la inhibición de Jak-Stat con ruxolitinib.¹ La comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue la hipertensión arterial, seguida por la diabetes tipo 2; el grupo 1 presentó un mayor número de pacientes que no presentaban comorbilidades (18 pacientes).

El número de hombres con enfermedad por SARS-CoV2 fue mayor en el grupo 1, con 31 hombres (62,0%) frente un total de 19 mujeres (38,0%), mientras que, en el grupo 2, el 25,0% eran hombres y mujeres, el 25,0%. La gravedad de la covid-19 fue definida como **moderada**: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente; y **grave**: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente.²

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en ambos grupos fue de un promedio de relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaFi) en el grupo ruxolitinib 135,3 mmHg vs. Grupo control PaFi 138,9 mmHg. Se definió la eficacia por descenso de los marcadores inflamatorios, mejoría gasométrica de la PaFi, menor requerimiento de oxígeno, disminución del ingreso a unidad de cuidados intensivos de los pacientes con sintomatología grave, demostración de la seguridad del fármaco en los 10 días posteriores a su uso y detallado del número de casos con alta médica.

Palabras clave: Ruxolitinib; Infecciones por coronavirus; Citocinas; Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto; SARS-CoV2; Cloroquinas

¹ Hospital de Especialidades Portoviejo MSP.

² Hospital Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social IESS.

ABSTRACT

The group with compassionate use of ruxolitinib for Covid-19 showed improved chest images and a larger number of discharged patients, compared to group 1 (chloroquines and azithromycin), with a decrease in inflammatory markers. There is one article that described a case which refractory to anti-IL6 therapy but responded to Jak-Stat inhibition with ruxolitinib.¹ The most common comorbidity in both groups was arterial hypertension, followed by diabetes type 2; group 1 showed a larger number of patients without comorbidities (18 patients).

The number of male patients with the disease caused by SARS-CoV2 was larger in group 1, with 31 males (62.0%), compared to a total of 19 females (38.0%), whereas in group 2, 25.0% were males, and 25.0% females. The severity of Covid-19 was defined as **moderate**: adolescent or adult with clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnea, tachypnea), particularly $SpO_2 \geq 90\%$ on ambient air; and **severe**: adolescent or adult with clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnea, tachypnea) plus some of the following: respiratory rate > 30 breaths/min, severe respiratory distress or $SpO_2 < 90\%$ on ambient air.²

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) in both groups had an average ratio of pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen (PaFi) of 135.3 mmHg in the ruxolitinib group versus 138.9 mmHg in the control group.

Efficacy was defined as: decrease in inflammatory markers, gasometric improvement in the PaFi, lower oxygen requirement, lower number of patients with severe symptoms admitted to the Intensive Care Unit, proof of the drug's safety 10 days after use, and detailed number of discharged patients.

Key words: Coronavirus Infection; Cytokines; Respiratory Distress Syndrome, Adult; SARS-CoV2; Chloroquines

INTRODUCCIÓN

La pandemia por covid-19 presentó cerca de 10 874,146 millones de casos y alrededor de 521 355 muertes a nivel mundial.³

En el Ecuador, la tasa de casos se incrementó a 147 033 casos confirmados por RT-PCR, con más de 10 800 muertes.⁴

La ciudad de Guayaquil fue una de las más afectada y con mayor número de casos confirmados (17 973). Mientras que en la provincia de Manabí se reportaron 10 151 casos a la fecha, confirmados con pruebas de hisopados PCR.⁵

Las unidades de terapias intensivas del país se colapsaron en las primeras cuatro semanas. Un grupo de pacientes no pudieron acceder a un ventilador. La tasa de letalidad fue del 7%.

El Hospital de Especialidades de Portoviejo recibió en los primeros 6 meses más de 12 000 casos con sospecha de covid-19 por clínica, epidemiología e imágenes de tórax, con un número de 491 fallecidos

por SARS-CoV-2; la mayor la mortalidad se produjo en la unidad de cuidados intensivos (48,8%) (Tabla 1).

En vista de la gravedad de la enfermedad, el servicio de Neumología e Infectología del Hospital de Especialidades Portoviejo, sobre la base de escasa evidencia farmacológica y terapéutica en la pandemia por covid-19, realizó un protocolo para el uso compasivo de medicamento con ruxolitinib. Se instauró en aquellos casos en los que la enfermedad por SARS-CoV-2 existía una elevación de marcadores infamatorios (Ldh, ferritina, dímero D, IL6) y que, además, comprometían más de un 50% de las imágenes de tórax, en etapa IIB de la enfermedad con hipoxemia; pesaba en la hipótesis que el uso de ruxolitinib podría traer consigo un beneficio, dado que disminuye los niveles de citoquinas y, de esta manera, reduciría el ingreso de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda moderada y grave en las unidades críticas, provocaría una mejoría radiológica y una recuperación más rápida de la linfopenia.⁶

TABLA 1. Número de fallecidos desde marzo a septiembre de 2020 por COVID-19 en el Hospital de Especialidades Portoviejo

Fallecidos	Suma total	Porcentaje
UCI	240	48,88%
Infectología	42	8,55%
Medicina interna	73	14,87%
Neonatología	13	2,65%
UCI pediátrica	9	1,83%
Emergencia	114	23,22%
Total general	491	100,00%

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) es un síndrome hiperinflamatorio secundario a varios desencadenantes, incluida la sepsis, caracterizado por un marcado aumento de las citoquinas con insuficiencia multiorgánica y una tasa de mortalidad muy alta.⁷

El ruxolitinib reduce el volumen del bazo y los valores circulantes de las interleuquinas proinflamatorias, en particular IL-6 y TNF-alfa.⁸ Recientemente, los datos preliminares obtenidos en 7 pacientes con sHLH tratados con ruxolitinib 15 mg (BID) han mostrado resultados alentadores sobre la supervivencia global, y se ha observado una mejora de los marcadores inflamatorios, como la ferritina y el receptor soluble IL-2.⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes fueron seguidos desde abril 2020 hasta junio 2020 en el Hospital de Especialidades Portoviejo.

Criterios de inclusión

Pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Alta sospecha y diagnóstico de covid-19.
- Rx tórax y tomografías que presentaron compromiso radiológico más del 50%.
- PaFi menor o igual a 250 mmHg.
- Empeoramiento respiratorio rápido que necesita ventilación invasiva.
- Aumento de cualquiera de los indicadores de respuesta inflamatoria sistémica: LDH 300 U/L, ferritina 1000 ng/mL, dímero D 1500 ng/mL.
- SpO₂ menor o igual a 93%.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de covid-19 más insuficiencia renal crónica con aclaramiento (*clearance*) menor de 30 mL/h.
- Enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, VIH.
- Hipersensibilidad al principio activo.
- Embarazadas.
- Paciente con peso menor de 50 kg.

- Plaquetas <50 000 células/mmc.
- Hemoglobina <8 g/dL.
- Neutrófilos <500 células/mmc.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV2.
- No acceder al consentimiento de uso de ruxolitinib.

ANÁLISIS DE DATOS

En la información recogida de la historia clínica del paciente covid, se aplicó en el análisis el paradigma cuantitativo mediante la aplicación de estadística descriptiva y la elaboración de tablas de contingencias, frecuencias absolutas y relativas, así como el cálculo de medias, desviación estándar, valor mínimo y máximo. Igualmente se aplica la estadística inferencial para demostrar la hipótesis de investigación mediante las técnicas de t student para muestras independientes y chi cuadrado, según corresponda, de acuerdo con el tipo de variable. En el procesamiento de los datos, se utilizaron los programas Excel para Windows y el programa estadístico SPSS, versión 21.

Tratamiento como uso compasivo

Los pacientes fueron designados al azar proporción 1:1. Se ordenaron en dos grupos de 50 pacientes cada uno, con un total de 100 pacientes con diagnóstico por PCR de la covid-19: el **grupo 1 recibió cloroquinas fosfato**, 250 mg, cada 12 h, por 7 d; el **grupo 2 recibió ruxolitinib**, 5 mg, dos veces al día, durante 10 días. También se utilizaron corticoides sistémicos durante 3 días más medidas generales (Figura 1).

Se realizó control diario de electrocardiograma y en los pacientes que presentaron prolongación del intervalo QT mayor o igual a 500 ms fue suspendida la medicación.

RESULTADOS

El presente estudio busca comparar la aplicación de dos tipos de tratamiento en los pacientes que fueron ingresados en el Hospital Especialidades Portoviejo, Ecuador, centinela en la provincia de Manabí en la atención de casos SARS-CoV-2. El

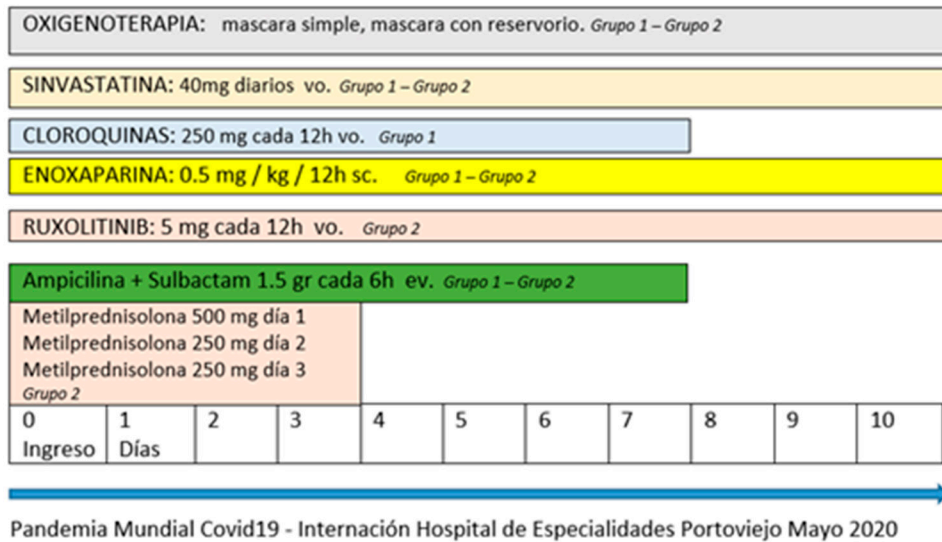


Figura 1. Uso de tratamiento compasivo para pacientes con neumonía por Covid-19

grupo 1 corresponde a los pacientes a los que se les aplica **cloroquina + azitromicina**; y al grupo 2, **ruxolitinib + metilprednisolona**.

En la tabla 2, se muestran los aspectos clínicos de los casos según el grupo de tratamiento. Entre las variables incluidas se encuentra la edad, donde predomina en ambos grupos las edades de 60 años o mayores (el 62% en el grupo 1 y el 58% en el grupo 2). Como edad media se encontraron 60,9 ± 10,7 años y 62,2 ± 12,7 años, respectivamente.

En cuanto al sexo, en el grupo 1, predominan los masculinos (62%) y en el grupo 2, el sexo masculino representa el 50%.

El nivel de gravedad que se presenta con mayor frecuencia es el grave (el 70,0% en el grupo 1, y el 78,0% en el grupo 2). En relación con la comorbilidad, predominan en ambos grupos la presencia de una patología de base (el 40% en el grupo 1 vs. el 34% en el grupo 2) o dos o más patologías asociadas (el 22% en ambos grupos); se encontraron principalmente hipertensión (22% vs. 16%), hipertensión y diabetes (12% vs. 14%) y diabetes (8% vs. 2%) grupo 1 vs. grupo 2, respectivamente.

En la Tabla 3, se presentan algunos de los parámetros clínicos utilizados en el protocolo para el diagnóstico covid. Se midió al momento del ingreso SaO₂; y se observaron valores medios similares en ambos grupos (82,94 ± 12,2 en el grupo 1 y 84,12 ± 8,6 en el grupo 2). Igualmente, al momento del ingreso, se realizaron rayos X de tórax o tomografía pulmonar a los pacientes que se podían movilizar

para observar el porcentaje de afectación del parénquima pulmonar, y se encontraron en el grupo 1 51,55 ± 11,9 y en el grupo 2 54,4 ± 12,7. Posteriormente, al 72% se les realizó un control de rayos X de tórax, y se encontró un menor porcentaje de afectación en los pacientes tratados con ruxolitinib + metilprednisolona (79,1 ± 30,3 en el grupo 2). En un ensayo realizado en china mostro mejoría significativa en la tomografía computarizada de tórax en 43 pacientes que recibieron ruxolitinib.¹⁰

Para demostrar diferencias de los porcentajes de afectación del pulmón por imágenes entre los grupos, se aplicó t de student para muestras independientes, lo cual arroja que no existen diferencias estadísticas, en relación con el porcentaje de afectación pulmonar (p > 0,05; al 95% de confianza) según el grupo.

Efectos adversos

Grupo 1: cloroquinas + azitromicina: De un total de 50 pacientes, 4 realizaron prolongación del intervalo Qt, por lo que se suspendió el tratamiento con cloroquinas. Estos pacientes fallecieron al día 7, 8 y 10 de internación y eran mayores de 70 años. Otro caso en el día 4 de internación intercorre con una hemorragia digestiva baja; cabe mencionar que la paciente presentaba enfermedades, como hipertensión arterial, diabetes *mellitus* y una nefrectomía por cáncer de células claras. Cuatro pacientes tuvieron muerte súbita en los días 6 y 7 de internación.

TABLA 2. Aspectos clínicos según grupo de tratamiento. Casos COVID-19. Hospital de especialidades portoviejo. Período: mayo, año 2020

Aspecto clínico	Grupo 1 Cloroquina + Azitromicina (n = 50)		Grupo 2 Ruxolitinib + Metilprednisolona (n = 50)	
	Número	%	Número	%
Edad en años (media ± DE)	(60,9 ± 10,7 años)		(62,2 ± 12,7 años)	
< 50	7	14,0	8	16,0
50-59	12	24,0	13	26,0
≥ 60	31	62,0	29	58
Sexo				
Masculino	31	62,0	25	50,0
Femenino	19	38,0	25	50,0
Gravedad				
Moderada	15	30,0	11	22,0
Grave	35	70,0	39	78,0
Comorbilidad:				
Sin comorbilidad	19	38,0	7	14,0
Con una comorbilidad	20	40,0	17	34,0
Dos o más comorbilidades	11	22,0	11	22,0
Comorbilidades más frecuentes				
Hipertensión arterial (HTA)	11	22,0	8	16,0
HTA/DM	6	12,0	7	14,0
Diabetes mellitus (DM)	4	8,0	1	2,0
Otras*	29	58,0	34	68,0

* Corresponde a patologías como obesidad, tabaquismo, asma, varias comorbilidades

TABLA 3. Parámetros clínicos según grupo de tratamiento. Casos covid-19. Hospital de especialidades Portoviejo. Período: mayo, año 2020

Parámetro	Grupo 1 Cloroquina + Azitromicina (n = 50)	Grupo 2 Ruxolitinib + Metilprednisolona (n = 50)
SO ₂ inicial		
Media ± de	82,94 ± 12,2	84,12 ± 8,6
Valor mínimo	25	25
Valor máximo	93	75
% Rx inicial		
Media ± de	51,55 ± 11,9	54,4 ± 12,7
Valor mínimo	20	45
Valor máximo	75	95
% Rx control 72 horas**		
Media ± de	82,78 ± 32,7	79,1 ± 30,3
Valor mínimo	25	25
Valor máximo	100	100

** Diferencias de las media entre % RX control 72 h por grupo de estudio: T SUDENTS, para muestras independientes (t: 0,5) p (95%): > 0,05.

Grupo 2: ruxolitinib + metilprednisolona: De un total de 50 pacientes, 1 fallece al día 5 por un ACV. Los otros síntomas que referían los 4 pacientes fueron síntomas leves, como cefalea, insomnio, nerviosismo en los días 1 a 3 de internación; no se pudo determinar si fueron propios de la enfermedad en curso.

El evento de ACV, podrían ser causalidad, ya que está descrito el síndrome de hipercoagulabilidad de la covid-19. La bibliografía menciona un porcentaje de entre el 5% y el 15% en los pacientes fuera de la UCI, y de hasta el 35% en los pacientes dentro de la UCI, de trastornos de trombosis venosa en los diagnosticados con Sars-CoV-2.¹¹

Para comparar los efectos adversos en pacientes tratados con cloroquina + azitromicina (grupo 1), así como los tratados con ruxolitinib + metilprednisolona (grupo 2) se elabora la tabla 4. Se observó mayor número de efectos adversos e intercurencias en el grupo 1 (64,3%) que en el grupo 2 (35,7%). Entre los efectos adversos pueden mencionarse la prolongación del intervalo QT, hemorragia digestiva, muerte súbita, IVU (grupo 1) y ACV, cefalea, insomnio, nerviosismo (grupo 2). Sin embargo, no se logró demostrar la hipótesis de investigación de

diferencias entre los grupos de acuerdo con el tratamiento, cuando se aplica la técnica chi cuadrado, al obtener un valor $p > 0,05$ al 95% de confianza.

En este mismo orden ideas, quedan abiertas nuevas líneas de investigación que demostrarían con mayor certeza los efectos adversos que podría originar la aplicación de estos tratamientos como uso compasivo para esta enfermedad reemergente en sus diferentes variantes.

Resulta necesario mencionar la limitación que se presentó en la investigación al no poder solicitar la autopsia por las medidas impuestas por el Ministerio de Salud Pública para el manejo de cadáveres de pacientes con diagnóstico de covid-19. De esta manera, determinar la verdadera causa de muerte de estos pacientes, cuyo tratamiento –con sus efectos adversos y complicaciones– hasta el día de hoy se encuentra demostrando su efectividad y está siendo evaluado por los especialistas en el mundo.

Existió mayor número de pacientes que pasaron a terapia intensiva del grupo 1: 30 pacientes, de los cuales, solo 1 fue dado de alta, lo que corresponde al 3,3%, mientras que, en el grupo 2, 14 pacientes pasaron a UCI, de los cuales, 4 (28,5%) se recuperaron.

TABLA 4. Efectos adversos e intercurencias según grupo de tratamiento*. Casos COVID-19. Hospital de especialidades portoviejo. Período: mayo, año 2020

Intercurrencias - Efectos adversos	Grupo 1 Cloroquina + Azitromicina (n = 50)		Grupo 2 Ruxolitinib + Metilprednisolona (n = 50)		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
Ninguna	41	47,7	45	52,3	86	100
Presente	9**	64,3	5***	35,7	14	100

*CHI² de Pearson: 1,32 p (95%): 0,24.

**Grupo 1: Se presenta prolongación del intervalo QT, hemorragia digestiva, muerte súbita IVU (Infección de vías urinarias).

***Grupo 2: Se presenta ACV, cefalea, insomnio, nerviosismo.

TABLA 5. Evolución de la enfermedad según grupo de tratamiento*. Casos COVID-19, hospital de especialidades portoviejo. Período: mayo, año 2020

Evolución	Grupo 1 Cloroquina + Azitromicina (n = 50)		Grupo 2 Ruxolitinib + Metilprednisolona (n = 50)	
	Número	%	Número	%
Alta	11	22,0	37	74,0
Muerte	39	78,0	13	26,0

* CHI² de Pearson: 27,08 p (95%): 0,000

CONCLUSIÓN

No se puede atribuir la reducción en la mortalidad y admisión en terapia intensiva en el grupo que uso ruxolitinib, ya que los pacientes de este grupo recibieron corticoides sistémicos; sin embargo, llama la atención el aumento de altas y menos efectos adversos en el grupo 2 de ruxolitinib más metilprednisolona. En el uso de cloroquinas y azitromicina, se vio un aumento significativo de la mortalidad.

Este reporte de casos invita a profesionales de salud a realizar estudios con mayor peso estadístico, que evalúen fármacos inhibidores de las cascadas de citosinas inducido por la covid-19.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Innes AJ, Cook LB, Marks S, et al. Ruxolitinib para la infección por COVID-19 grave resistente al tratamiento con tocilizumab. *Br J Haematol.* 2020;190:e181–e232. <https://doi.org/10.1111/bjh.16979>
2. OMS: Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones provisionales. 2020;16. [citado 27 de Mayo 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
3. News.google [Internet]. Coronavirus covid19. Ecuador. 2020; [actualizado 8 septiembre 2020]. Disponible en: <https://news.google.com/covid19/map?hl=es419&mid=/m/02j71&gl=US&ceid=US:es419>
4. Salud.gob.ec. [Internet]. Covid-19 Ministerio de Salud Pública. Ecuador:2020;1-2. Boletín N°196. [Actualizado 12/09/2020]. Disponible en : https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/Boletin-196_Nacional_MSP.pdf
5. Salud.gob.ec. [Internet]. Situación nacional por covid-19 infografía n°227. Ecuador:2020; 1-5. [Inicio 29/02/2020 Corte 11/10/2020]. Disponible en : https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/INFOGRAFIA-NACIONAL-COVID19-COE-NACIONAL-08h00-11102020_new.pdf
6. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:137-46.e.3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>
7. Puja M, Daniel F, Michael B, et al. COVID-19: considere los síndromes de tormenta de citocinas y la inmunosupresión. *Lancet* 2020;395.
8. Caocci G, La Nasa G. Could ruxolitinib be effective in patients with COVID-19 infection at risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS)? *Ann Hematol.* 2020;99:1675-6. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04067-6>
9. Swamy Y, Paul S, Timothy B, et al. Inhibición de la señalización de citocinas por ruxolitinib e implicaciones para el tratamiento con COVID-19. *Clin Immunol.* 2020;218.
10. Cao Y, Wei J, Wang G, et al. Reply. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:1453-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.037>
11. Lopez Reyes, Oscullo G, Jimenez D, et al. Riesgo trombótico y Covid-19: revisión de la evidencia actual para un mejor enfoque diagnóstico y terapéutico. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:55-64. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>