



TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

La reparixina es un medicamento en investigación cuyo uso no está aprobado en ningún país y que se está investigando actualmente en ensayos clínicos.



ANTECEDENTES DEL SDRA

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una lesión pulmonar inflamatoria aguda caracterizada por un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y alteraciones sustanciales del intercambio gaseoso asociadas a hipoxemia y opacidades pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax. con hipoxemia y opacidades pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax.^{1,2} Según los criterios de Berlín, el SDRA puede clasificarse en función de la gravedad de la hipoxemia: leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 201-300 mmHg), moderada ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 101-200 mmHg) o grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg).¹

El SDRA puede desarrollarse a partir de una lesión directa o de una lesión inflamatoria indirecta; entre las etiologías comunes del SDRA se incluyen la sepsis, la neumonía, la aspiración y el shock asociado a traumatismos.^{3,4} Identificar la causa del SDRA es un factor importante en la medicina de precisión, ya que algunas etiologías se asocian con una enfermedad más grave y peores desenlaces.⁴

Tras la lesión pulmonar, el desarrollo del SDRA implica el reclutamiento de múltiples tipos de células inflamatorias que median en el daño tisular; esta infiltración, junto con la inflamación persistente, puede provocar insuficiencia respiratoria, haciendo necesario el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la ventilación mecánica, y aumentando el riesgo de mortalidad.⁵⁻⁷

Al principio del curso de la enfermedad, los macrófagos alveolares activados reclutan neutrófilos en los pulmones; la acumulación excesiva de neutrófilos conduce a patologías alveolares, como el daño tisular y la permeabilidad patológica de los capilares alveolares.^{2,5,8}

Los neutrófilos activados desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la gravedad del SDRA debido a la liberación de quimiocinas, concretamente la interleucina (IL)-8 (también conocida como CXCL8); los neutrófilos también pueden liberar otros mediadores tóxicos, como especies reactivas de oxígeno y trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que pueden provocar lesiones epiteliales.^{2,9,10}

DATOS CLAVE SOBRE EL SDRA

El SDRA es una enfermedad compleja y heterogénea con una tasa de mortalidad que puede superar el **40 %**.¹¹

Es muy probable que la heterogeneidad del SDRA contribuya a los desenlaces clínicos desfavorables observados en esta afección.¹²

Un subgrupo de pacientes con SDRA puede clasificarse como de fenotipo hiperinflamatorio debido a la presencia de niveles más altos de biomarcadores inflamatorios y citocinas (como la IL-8); esta población puede beneficiarse de un enfoque más específico, como la terapia antiinflamatoria (es decir, medicina de precisión).^{4,13}

El tratamiento de referencia actual del SDRA se centra en el control de los síntomas mediante la mejora de la oxigenación y la maximización de la distensibilidad del sistema respiratorio.^{14,15}

El tratamiento ventilatorio es una técnica de apoyo que no aborda el mecanismo fisiológico que subyace en el SDRA, incluido el papel de la inflamación en la lesión pulmonar aguda.^{2,13} Los tratamientos dirigidos a la hiperinflamación para prevenir las complicaciones de la enfermedad siguen siendo una necesidad insatisfecha.^{2,13}

La reparixina es un medicamento en investigación cuyo uso no está aprobado en ningún país y que se está investigando actualmente en ensayos clínicos.

DOMPÉ ESTÁ INVESTIGANDO SI LA INHIBICIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN DE LA IL-8 PUEDE LIMITAR LA LESIÓN PULMONAR CAUSADA POR EL SDRA.

El desarrollo y la gravedad del SDRA están directamente relacionados con la presencia de actividad de neutrófilos en los pulmones; la IL-8, que se une a los receptores celulares CXCR1 y CXCR2, está implicada en el reclutamiento, la activación y la degranulación de estas células y, por tanto, contribuye a la amplificación de la inflamación.^{2,16,17}

En respuesta a desencadenantes como lesiones o infecciones, los neutrófilos, activados por IL-8, forman las NET, que son fibras extracelulares compuestas de ADN, histonas y proteínas granulares que pueden atrapar patógenos.^{18,19}

En el SDRA, la infiltración de neutrófilos y las NET pueden provocar daño alveolar difuso, la característica histopatológica distintiva del SDRA.^{18,20}

Se han observado niveles elevados de IL-8 en el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con SDRA cuya presencia se asocia a desenlaces clínicos desfavorables, como mayor tiempo de ventilación mecánica, estancias prolongadas en la UCI, fallo multiorgánico y mayor riesgo de mortalidad.²¹⁻²³

Mecanismo de acción propuesto²⁴⁻³¹

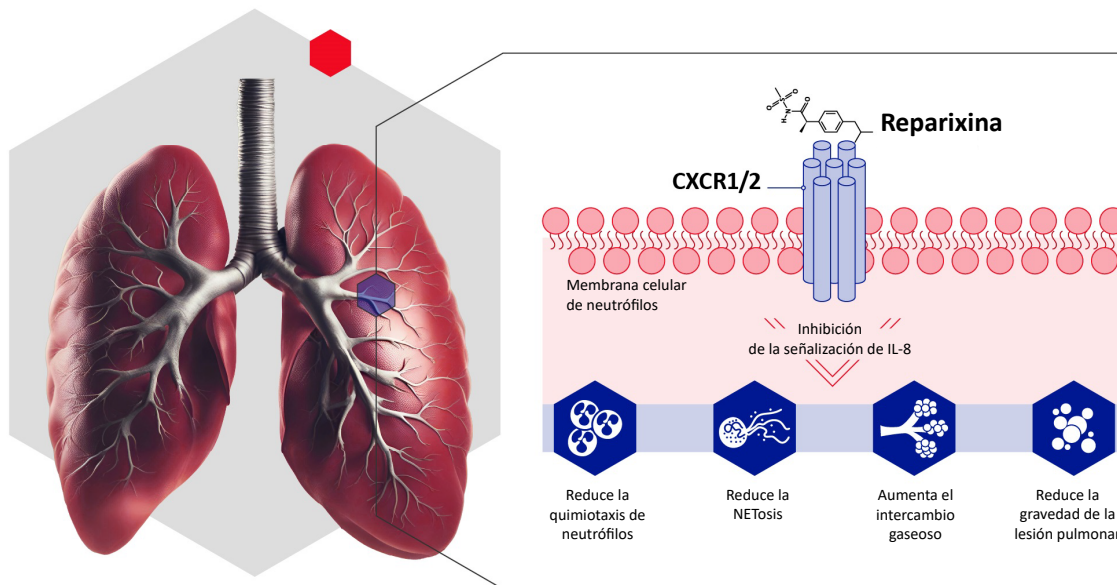


Figura 1. La reparixina es un principio activo en investigación y puede afectar a los desenlaces, tal como se propone en la figura, mediante la inhibición de la IL-8.

Los datos de ensayos clínicos aleatorizados y preclínicos han demostrado que la acción sobre CXCR1/CXCR2 puede constituir un tratamiento potencial para el SDRA, en concreto mediante la modulación o inhibición de la actividad de IL-8 y la reducción de la inmunopatología mediada por neutrófilos.^{17,32}

La reparixina es un inhibidor alostérico no competitivo, oral y en fase de investigación de los receptores de IL-8 CXCR1 y CXCR2 (Figura 1) que puede reducir los efectos perjudiciales de la IL-8 asociados a trastornos inflamatorios.^{24,25} Estudios in vitro y preclínicos en animales pequeños han demostrado que la unión de la reparixina a CXCR1/CXCR2 puede impedir el reclutamiento de leucocitos y la activación de la inflamación.^{24,25}

Durante el ensayo en fase II REPAVID-19, los pacientes con neumonía grave por COVID-19 que recibieron reparixina mostraron una menor tasa de acontecimientos clínicos, incluida la necesidad de oxígeno suplementario, la necesidad de ventilación, el ingreso en la UCI o el uso de medicación de rescate, que aquellos que recibieron el tratamiento de referencia.³³ Los pacientes con COVID-19 grave que participaron en un ensayo en fase III mostraron una menor progresión a un tratamiento más invasivo que aquellos que recibieron el tratamiento de referencia.³⁴ La reparixina ha sido bien tolerada en ensayos clínicos previos de pacientes con cáncer de mama y neumonía por COVID-19,³³⁻³⁵ siendo las molestias gastrointestinales el efecto secundario más comunicado.³⁵

La reparixina es un medicamento en investigación cuyo uso no está aprobado en ningún país y que se está investigando actualmente en ensayos clínicos.

INFORMACIÓN DEL ENSAYO RESPIRATIO

RESPIRATIO, un ensayo en fase II, multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (NCT05496868), se está llevando a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de la reparixina oral en la mejora de la lesión pulmonar y la inflamación sistemática en adultos hospitalizados con SDRA de moderado a grave.³⁶

Criterios clave de elegibilidad



Hombres y mujeres de edad ≥ 18 años



Con ventilación mecánica con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg (en presencia de presión positiva al final de la espiración ≥ 5 mmHg)



Insuficiencia respiratoria no explicada totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos



Dentro de las 48 horas siguientes al momento del diagnóstico de SDRA (más 12 horas si el paciente ha sido trasladado desde otra institución)



Ausencia de disfunción renal crónica (< 30 ml/min/1,73 m² TFGe) o con terapia renal sustitutiva



Ausencia de disfunción hepática crónica: $\text{AST}/\text{ALT} \geq 3 \times \text{LSN} + \text{bilirrubina total} > 2 \times \text{LSN}$ o $\text{AST}/\text{ALT} \geq 5 \times \text{LSN}$; puntuación de Child-Pugh ≥ 7



No estar recibiendo actualmente oxigenación por membrana extracorpórea o ventilación oscilatoria de alta frecuencia



No se prevé la extubación en las 24 horas siguientes a la inscripción



Sin hemorragia activa (excluida la menstruación) ni diátesis hemorrágica, incluidos los pacientes que toman dosis crónicamente altas de AINE



Sin alergia/hipersensibilidad documentada a las sulfonamidas, ibuprofeno y otros inhibidores de la COX-1 y -2 y al fármaco en estudio y/o sus excipientes



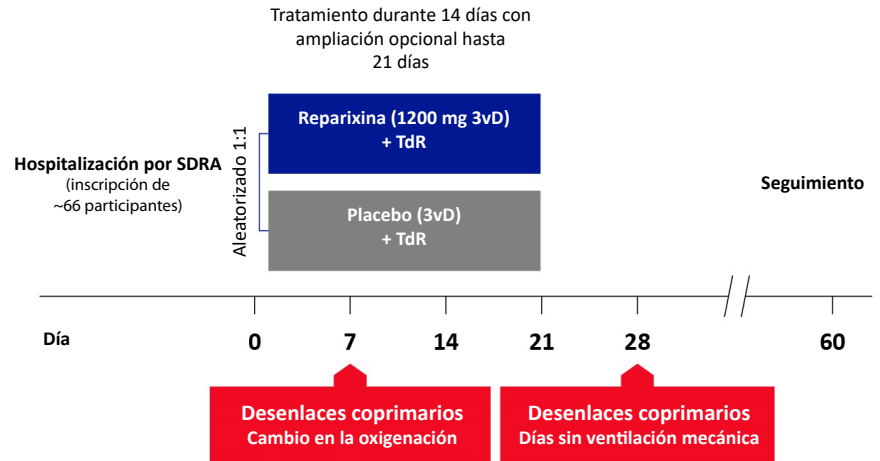
No estar embarazada ni planear quedarse embarazada en los 30 días siguientes a la finalización del estudio

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; COX, ciclooxigenasa; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; AINE, medicamento antiinflamatorio no esteroideo; LSN, límite superior de la normalidad.

Diseño del estudio

Estudio RESPIRATIO sobre el SDRA

Se está llevando a cabo un ensayo en fase II, multinacional, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la reparixina oral como tratamiento complementario al tratamiento de referencia (TdR) para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de moderado a grave



Criterios de valoración primarios

- Cambio en el índice de oxigenación en el día 7^a
- Días sin ventilación mecánica en el día 28

Criterios de valoración secundarios clave

- Puntuación de lesión pulmonar aguda^b
- Índice ventilatorio^c
- Puntuación de la evaluación secuencial del fallo orgánico
- Incidencia de la oxigenación por membrana extracorpórea
- Días sin UCI y días sin hospitalización
- Mortalidad por todas las causas
- Uso de medicamentos vasoactivos

Criterio de valoración de la seguridad

- Incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento y acontecimientos adversos graves, cambios bioquímicos, análisis del ECG e incidencia de infecciones secundarias

Criterio de valoración de la farmacocinética

- Niveles plasmáticos de reparixina y metabolitos relevantes

PaO₂/FiO₂, relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado; TdR, tratamiento de referencia; 3vD, tres veces al día. ^aEl índice de oxigenación se define como el porcentaje de presión media de las vías respiratorias × PaO₂/FiO₂. ^bCompuesto de la relación PaO₂/FiO₂, presión positiva al final de la espiración, distensibilidad pulmonar (presión meseta en las vías respiratorias menos presión positiva al final de la espiración/volumen corriente) y extensión de los infiltrados pulmonares. ^cDefinido como el producto de la ventilación minuto y la PaCO₂.

Visite [ClinicalTrials.gov \(NCT05496868\)](https://clinicaltrials.gov/NCT05496868) para obtener más información.

Póngase en contacto con usmedinfo@dompe.com si tiene preguntas o desea información relacionada con los centros de ensayos clínicos.

La reparixina es un medicamento en investigación cuyo uso no está aprobado en ningún país y que se está investigando actualmente en ensayos clínicos.

Referencias

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
2. Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol*. 2015;194(3):855-860.
3. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147-163.
4. Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2136-2152.
5. Saguil A, Fargo M. Acute respiratory distress syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012;85(4):352-358.
6. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-1349.
7. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-572.
8. Chen X, Tang J, Shuai W, Meng J, Feng J, Han Z. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Inflamm Res*. 2020;69(9):883-895.
9. Neethi Raj P, Shaji BV, Haritha VH, Anie Y. Neutrophil secretion modulates neutrophil and monocyte functions during hyperglucose and/or hyperinsulin conditions in vitro. *J Cell Immunother*. 2018;4(2):65-70.
10. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):18.
11. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty years of research in ARDS. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome. A 50th birthday review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):860-870.
12. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-620.
13. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. ARDS subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:691.
14. Ochiai R. Mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2015;3(1):25.
15. Menk M, Estenssoro E, Sahetya SK, et al. Current and evolving standards of care for patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2157-2167.
16. Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics*. 2017;7(6):1543-1588.
17. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, et al. The role of interleukin-8 in lung inflammation and injury: implications for the management of COVID-19 and hyperinflammatory acute respiratory distress syndrome. *Front Pharmacol*. 2021;12:808797.
18. Bendib I, de Chaisemartin L, Granger V, et al. Neutrophil extracellular traps are elevated in patients with pneumonia-related acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2019;130(4):581-591.
19. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-1535.
20. Yang SC, Tsai YF, Pan YL, Hwang TL. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J*. 2021;44(4):439-446.
21. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1):1-6; discussion 230-232.
22. Hildebrand F, Stuhmann M, van Griensven M, et al. Association of IL-8-251A/T polymorphism with incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma. *Cytokine*. 2007;37(3):192-199.
23. Cartin-Ceba R, Hubmayr RD, Qin R, et al. Predictive value of plasma biomarkers for mortality and organ failure development in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2015;30(1):219.e1-7.
24. Bertini R, Allegritti M, Bizzarri C, et al. Noncompetitive allosteric inhibitors of the inflammatory chemokine receptors CXCR1 and CXCR2: prevention of reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:11791-11796.
25. Zarbock A, Allegritti M, Ley K. Therapeutic inhibition of CXCR2 by reparixin attenuates acute lung injury in mice. *Br J Pharmacol*. 2008;155:357-364.
26. Alsabani M, Abrams ST, Cheng Z, et al. NETosis by targeting CXCR1/2 reduces thrombosis, lung injury, and mortality in experimental human and murine sepsis. *Br J Anaesth*. 2022;128:283-293.
27. Hosoki K, Rajarathnam K, Sur S. Attenuation of murine allergic airway inflammation with a CXCR1/CXCR2 chemokine receptor inhibitor. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:130-132.
28. Russo RC, Guabiraba R, Garcia CC, et al. Role of the chemokine receptor CXCR2 in bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40:410-421.
29. Schraufstatter IU, Chung J, Burger M. IL-8 activates endothelial cell CXCR1 and CXCR2 through Rho and Rac signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280:L1094-L1103.
30. Song C, Li H, Mao Z, et al. Delayed neutrophil apoptosis may enhance NET formation in ARDS. *Respir Res*. 2022;23:155.
31. Boro M, Balaji KN. CXCL1 and CXCL2 regulate NLRP3 inflammasome activation via G-protein-coupled receptor CXCR2. *J Immunol*. 2017;199:1660-1671.
32. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(3):L217-230.
33. Landoni G, Piemonti L, Monforte AdA, et al. A multicenter phase 2 randomized controlled study on the efficacy and safety of reparixin in the treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Infect Dis Ther*. 2022;11(4):1559-1574.
34. Landoni G, Voza A, Puoti M, et al. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of reparixin in severe COVID-19 pneumonia. European Respiratory Society International Congress; September 4-6, 2022; Barcelona, Spain.
35. Goldstein LJ, Perez RP, Yardley D, et al. A window-of-opportunity trial of the CXCR1/2 inhibitor reparixin in operable HER-2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):4.
36. (U.S.) NLOM. Add-on Reparixin in Adult Patients With ARDS. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05496868?term=NCT05496868&draw=2&rank=1>. Accessed August 18, 2022.

La reparixina es un medicamento en investigación cuyo uso no está aprobado en ningún país y que se está investigando actualmente en ensayos clínicos.