

EMPLEO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS EN PACIENTES CON COVID-19

Use of monoclonal antibodies in the treatment of cytokine release syndrome in patients with COVID-19

Jorge Soriano-Lorenzo¹  

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.



Citar Como: Soriano-Lorenzo J. Empleo de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas en pacientes con COVID-19. SPIMED [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso];2(1):e38. Disponible en: <http://revspimed.sld.cu/index.php/spimed/article/view/38>



Correspondencia a:
Jorge Soriano-Lorenzo
Correo Electrónico:
sorianolorenzo@infomed.sld.cu

Conflicto de Intereses: El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Recibido: 16-09-2020 | **Aceptado:** 15-10-2020 | **Publicado:** 28-10-2020

Abel Ernesto Luna-López
Director de la Revista SPIMED

Señor Director:

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) o tormenta de citocinas es una complicación severa que se desarrolla en los pacientes con COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). El reconocimiento del virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) por parte del sistema inmunológico provoca una liberación excesiva de citocinas a través de la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Esta liberación de moléculas proinflamatorias como interleucina-2 (IL-2), IL-6, IL-7, IL-10, factor estimulador de colonia de granulocitos (MIP1A) y proteína de quimioatracción monocitos (MCP-1) ocasiona un daño severo a la superficie epitelial del alveolo pulmonar y el desarrollo de un estado inflamatorio sistémico severo que se asocia a mayor gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19.¹

La IL-6 es la citocina de mayor importancia en el desarrollo de la fisiopatología de este síndrome, mientras mayor sea su elevación, mayor será la severidad del mismo. La IL-6 es una citocina involucrada en la respuesta de fase aguda ante la invasión de patógenos y/o daño tisular; actúa en la preparación de la defensa inmune del organismo para hacer frente a la agresión mediante la activación de células B y la producción de Inmunoglobulina M (IgM), IgA e IgG. La producción excesiva de IL-6 se ha asociado a la severidad de diferentes enfermedades inflamatorias y shock séptico durante procesos infecciosos.²

La IL-6 ejerce su actividad biológica mediante su unión a dos moléculas: el receptor de IL-6 (IL-6R) y el receptor gp130. El resultado de esta unión es la activación de las vías JAK (janus kinasas), STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), STAT1 (transductor de señal y activador de la transcripción 1), RAS/RAF (vías de la MAP kinasas) y AKT/PI3K (fosfoinositol 3-quinasas), las cuales promueven funciones biológicas como la proliferación, diferenciación, regulación inmune y estrés oxidativo; esta última muy marcada cuando los niveles de IL-6 están demasiado elevados, como sucede en los casos de shock séptico.² Por tanto, el bloqueo de la actividad de la IL-6 constituye una opción terapéutica válida para los pacientes que desarrollen formas clínicas graves de neumonía por COVID-19 con SLC.

El tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG-1, con la capacidad de unirse a los diferentes receptores de IL-6 (de membrana y soluble), y producir un bloqueo de la transducción de señales mediadas por IL-6. El uso de este fármaco está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la enfermedad de Castleman y la arteritis de células gigantes.³

En pacientes graves con COVID-19, el tocilizumab ha mostrado resultados alentadores al disminuir el estado hiperinflamatorio de los pacientes con SLC. Xu *et al.*⁴ publicó uno de los primeros reportes en China sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. En este estudio se incluyeron 21 pacientes (81 % graves y 19 % en estado crítico), la media de edad de los pacientes era de 56,8 años y la mayoría presentaba alguna comorbilidad asociada (principalmente hipertensión arterial y diabetes mellitus). Con respecto a los parámetros de laboratorio se destacó la disminu-

ción del recuento de linfocitos (85 %), el aumento del número de neutrófilos (80 %) y la elevación de los niveles de proteína C reactiva (100 %), el valor promedio de IL-6 previo al inicio de la terapia fue de 153,44 pg/mL. Los pacientes recibieron una dosis de 400 mg vía intravenosa (IV) de tocilizumab junto al tratamiento antiviral de lopinavir/ritonavir y metiprednisolona. Luego de la administración de tocilizumab, los pacientes experimentaron una reducción de los niveles de proteína C reactiva y del conteo de neutrófilos, junto a una elevación de la cifra de linfocitos. Con respecto a la tomografía de los pacientes, se observó una disminución de la infiltración pulmonar junto con una mejoría del estado clínico.

Toniati *et al.*⁵ en un estudio retrospectivo que incluyó 100 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, reportaron que el tocilizumab mostró ser útil en la reducción del estado inflamatorio y mejoría del estado clínico de los pacientes. Por otra parte, un metaanálisis recientemente publicado que incluyó un total de siete estudios retrospectivos donde se comparaba el uso de tocilizumab con el tratamiento de soporte, encontró que dicho medicamento no proporcionó ningún beneficio adicional en la evolución y resultados clínicos de los pacientes con COVID-19; aunque la mortalidad fue menor en el grupo de pacientes tratados con tocilizumab, no existieron diferencias estadísticas significativas respecto al grupo control (RR: 0,62; IC 95%: 0,31-1,22; I²: 68%; p=0,16).⁶ Estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que las características clínicas y severidad de la infección del grupo de pacientes tratados con tocilizumab no eran las mismas que en el grupo control.

A pesar de las limitaciones de estos estudios, muchos países han incluido al tocilizumab en sus protocolos de tratamiento para el manejo de pacientes en estado grave y críticos, aunque es necesario señalar que debe obtenerse mayor evidencia de ensayos clínicos aleatorizados.

El itolizumab es otro de los anticuerpos monoclonales que se ha empleado en el manejo terapéutico de los pacientes en estado grave y crítico. El itolizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG-1 anti-CD6 producido por el Centro de Inmunología Molecular (La Habana, Cuba). Este anticuerpo se dirige selectivamente al receptor CD6, un marcador expresado por las células T que participa en la coestimulación, adhesión y maduración de estas células. Al unirse a este receptor regula negativamente la activación de células T y reduce la síntesis de citocinas proinflamatorias y la infiltración de células T en los sitios de inflamación. Este medicamento se emplea en pacientes con psoriasis donde ha mostrado gran efectividad y seguridad.⁷

Según resultados preliminares del estudio cubano (No. RP-CEC00000311 del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos), la administración de itolizumab en pacientes ancianos ha logrado una reducción de los niveles de IL-6 en los pacientes graves y críticos; y a su vez, ha logrado estabilizar estos niveles en pacientes con enfermedad moderada. Se ha propuesto que el uso de este fármaco (200 mg vía IV, seguido de una segunda dosis de 200 mg vía IV a las 72 horas para pacientes que no obtengan respuesta inicial) en combinación con el tratamiento antiviral y la terapia anticoagulante se asocia con una reducción de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad, sobre todo en los pacientes de edad avanzada y presencia de múltiples comorbilidades.^{8,9}

La **tabla 1**, resume las indicaciones para el tratamiento con itolizumab y su forma de administración según se recoge en el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19.¹⁰ A pesar de los resultados prometedores de este medicamento, se necesitan realizar estudios clínicos aleatorizados donde se incluya una mayor muestra de pacientes.

Tabla 1. Guía para el uso del anticuerpo monoclonal itolizumab según Protocolo Cubano de Actuación para la COVID-19 (Versión 1.4).

Criterios para recibir tratamiento con itolizumab

- Edad igual o mayor de 18 años.
- Infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RT-PCR (Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real).
- Neumonía intersticial multifocal confirmada por estudios imagenológicos.
- Necesidad de oxigenoterapia para mantener $SO_2 > 93\%$.
- Empeoramiento de la afectación pulmonar, definido por uno de los siguientes criterios:
 1. Empeoramiento de la saturación de oxígeno > 3 puntos porcentuales o disminución en $PaO_2 > 93\%$, con Fi estable en las últimas 24 horas.
 2. Necesidad de aumentar la FiO_2 con el fin de mantener una SO_2 estable o nueva necesidad de ventilación en las últimas 24 horas.
 3. Aumento del número y/o extensión de las áreas pulmonares de consolidación.
- Expresa voluntariedad del paciente, familiar o testigo imparcial.

Se podrá emplear alternativamente en pacientes que se sospeche un síndrome de activación de macrófagos, de acuerdo a los siguientes criterios

- Necesidad de oxigenoterapia no menor de 6 L/min más una de las siguientes condiciones:
1. Sibilancia o habla entrecortada (no puede contar rápidamente hasta 20 después de una inspiración profunda).
 2. Frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones por minuto con oxigenoterapia a 6 L/min.
 3. PO_2 : Presión parcial de oxígeno arterial < 65 mmHg.
 4. Empeoramiento de la imagen radiológica.
 5. Fiebre $\geq 38^\circ C$.
 6. Reducción de los valores iniciales de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos o $Hb < 90$ g/L, plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$ o leucocitos $< 4 \times 10^9/L$.
 7. Disminución de la eritrosedimentación en discordancia con la PCR (eritrosedimentación baja y PCR aumenta o no se modifica).
 8. Aumento del valor inicial de los triglicéridos o triglicéridos mayor de 3 mmol/L.

Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres que se encuentren en el periodo de lactancia materna.

Forma de tratamiento

- Está formulado a la concentración de 5 mg/mL (25 mg/bulbo) en solución tampón estéril (pH $7,0 \pm 0,5$):
- Se administra dosis única de 200 mg (8 bulbos).
 - Se administra una segunda dosis (200 mg) al cabo de las 72 horas, si el paciente mantiene los signos de insuficiencia respiratoria o del síndrome de activación de macrófagos.

Diversas cuestiones quedan aún por esclarecer con respecto al tratamiento con estos anticuerpos monoclonales, como son:

1. Esclarecer un consenso para el diagnóstico del SLC en los pacientes con COVID-19.
2. Esclarecer el beneficio de la administración temprana de estos tratamientos en pacientes de alto riesgo a desarrollar complicaciones.
3. Esclarecer la efectividad del tratamiento combinado con los agentes antivirales.
4. Evaluar los posibles biomarcadores para la evaluación del riesgo de complicaciones y de respuesta al tratamiento con estos fármacos. Aunque se ha demostrado la utilidad de la IL-6 para la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones, este no parece ser suficiente.

El empleo de anticuerpos monoclonales en pacientes que desarrollan el SLC a causa de la COVID-19 aún está en estudio, es por ello que se hacen necesarias nuevas investigaciones que demuestren eficacia y seguridad en el uso de estos.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

El autor redactó, revisó y aprobó el manuscrito y su versión final.

FINANCIACIÓN

El autor no recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe*. [Internet] 2020 [citado 16/9/2020]; 27(6):992-1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.
2. Hunter, C.A.; Jones, S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* [Internet] 2015 [citado 16/9/2020];16(6):448–457. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
3. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease (COVID-19)- induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* [Internet] 2020 [citado 16/9/2020];111: 102452. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>
4. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. [Internet] 2020 [citado 16/9/2020]; 202003 (00026): v1. Disponible en: <https://doi.org/10.12074/202003.00026>
5. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory síndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* [Internet] 2020 [citado 16/9/2020]; 19(7): 102568. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
6. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic Review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* [Internet]. 2020 [citado 16/9/2020]; 56(3): 106103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
7. Loganathan S, Athalye SN, Joshi S. Itolizumab, an anti-CD6 monoclonal antibody, as potential treatment for COVID-19 complications. *Expert Opinion Biol Therap.* [Internet]. 2020 [citado 16/9/2020]; 20(9): 1025-1031. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1798399>
8. Saavedra D, Añe-Kourí AL, Sánchez N, Filgueira LM, Betancourt J, Herrera C, et al. An anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) reduces circulating IL-6 in severe Covid-19 elderly patients. [Internet] [citado 16/9/2020], PREPRINT (versión 2). Disponible en Research Square: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32335/v1>
9. Diaz Y, Ramos-Suzarte M, Martin Y, Calderón NA, Santiago W, Viñet O, et al. Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody in elderly patients with moderate COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 [citado 16/9/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.07.24.20153833>
10. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19. Versión 1.4 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 16/9/2020]. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuaci%c3%b3n-Nacional-para-la-COVID-19_ver-si%c3%b3n-1.4_mayo-2020.pdf