

Experiencia del uso del Itolizumab en ancianos con Covid-19

Autores:

Yayquier Díaz Morales

Doctor en Medicina, especialista de primer grado en Medicina Interna, Profesor Asistente, Hospital Manuel Fajardo Rivero de Villa Clara.

Correo electrónico: yaumaraac@infomed.sld.cu

Mayra Ramos Suzarte: Doctor en Ciencias, Centro de Inmunológicas Molecular, dirigió y asesoró el estudio

Tania Crombet Ramos: Doctor en Ciencias, Centro de Inmunológicas Molecular, dirigió y asesoró el estudio

Carlos Jorge Hidalgo Mesa: Doctor en Ciencias, Hospital Manuel Fajardo Rivero de Villa Clara, colaboró en la ejecución del estudio

Resumen

La **Covid-19** requiere nuevas estrategias médicas. Los ancianos con múltiples comorbilidades son particularmente susceptibles a los resultados clínicos adversos en el curso de la infección por SARS CoV-2. Con el objetivo de evaluar la efectividad del **Itolizumab** asociado a las terapias establecidas en el protocolo cubano para la atención a **la Covid-19**, en pacientes mayores de 60 años de edad se realizó la investigación. En base a la mayor susceptibilidad al síndrome de liberación de citosinas inducido por virus que induce complicaciones respiratorias y sistémicas en esta población, los pacientes fueron incluidos en un ensayo clínico de acceso ampliado para recibir itolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD6. Resultados: Todos los pacientes tenían condiciones médicas subyacentes. El producto fue bien tolerado. Tras la primera dosis, la evolución de la enfermedad fue favorable y 18 de los 19 (94,7%) pacientes fueron dados de alta clínicamente recuperados con RT-PCR negativa a los 13 días (mediana). Una dosis de itolizumab, IL-6 circulante disminuyó en las primeras 24-48 horas en pacientes con valores basales altos, mientras que en pacientes con niveles bajos, esta concentración se mantuvo por encima de valores bajos. Para evaluar preliminarmente el efecto del itolizumab, se seleccionó un grupo de control entre los pacientes cubanos con Covid-19, que no recibieron terapia inmunomoduladora. Los sujetos de control estaban bien emparejados en cuanto a edad, comorbilidades y gravedad de la enfermedad. De cada tres pacientes moderadamente enfermos tratados con itolizumab, se evitó un ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Resultados

Se les administró una dosis intravenosa de 200 mg de itolizumab en infusión lenta, y una segunda dosis después de las 72 horas, si el paciente mostraba aún signos de fallo respiratorio o de Síndrome de Liberación de Citoquinas. En esta serie de pacientes, la mediana de edad fue de 67 años, y el 94.1% de los pacientes incluidos presentaban al menos una comorbilidad, las más frecuentes de las cuales eran la hipertensión, diabetes y enfermedades cardíacas.

La función respiratoria mejora a las 72 horas a partir del uso del itolizumab, la tasa de pacientes graves, que no presentaban necesidad de aumentar la fracción de oxígeno inspirado para mantener estable la saturación fue del 70,6%.

El uso de itolizumab en el tratamiento del Síndrome de Liberación de Citoquinas asociado con la COVID-19, demostró su seguridad.

Solamente dos pacientes de los 19 incluidos experimentaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. No hubo reportes de incremento de las infecciones bacterianas, ni reportes relacionados con inmunosupresión en los pacientes. El estudio demuestra la capacidad del itolizumab para mejorar los parámetros ventilatorios en pacientes graves con COVID-19 y la reducción de las altas concentraciones iniciales de IL-6, lo que sugiere su potencial para el control del Síndrome de Liberación de Citoquinas que ocurre en esta enfermedad.

Principales resultados

- la IL-6 circulante disminuyó en las primeras 24-48 horas
- Después de la primera dosis, la evolución de la enfermedad fue favorable (94,7%)
- Cada tres pacientes moderadamente enfermos tratados con itolizumab, un ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) fue prevenido

Discusión

Los protocolos de los hospitales en Cuba incluyen grupos diferentes de tratamientos, desde antiinflamatorios potentes como los corticoides hasta antirretrovirales y fármacos biológicos, entre estos el anticuerpo monoclonal anti-CD-6 Itolizumab. Se trata del primer anticuerpo monoclonal creado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM) en 1995. Originalmente se utilizó para tratar ciertos tipos de cáncer y a raíz de la pandemia empezaron investigaciones sobre el posible efecto que podrían tener estas células en el tratamiento de la COVID-19.^{1,2}

La ausencia de un tratamiento eficaz contra la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo ha llevado a los médicos a redirigir medicamentos que se sabe que son eficaces para otras afecciones médicas al tratamiento de COVID-19. Este estudio corrobora que el

uso oportuno de itolizumab, en combinación con otras terapias antivirales y anticoagulantes, se asocia con una reducción del empeoramiento de la enfermedad COVID-19 y la mortalidad.^{3,4}

El anticuerpo humanizado itolizumab surge como una alternativa terapéutica para pacientes con COVID-19 y sugiere su posible uso en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas por otras patologías. Constituye este medicamento, producto de la biotecnología una excelente opción para la disminución de pacientes graves (<7 %) y a la reducción de la mortalidad (0,8/100 000) por esta enfermedad, aproximadamente 10 veces inferior a la tasa mundial.

Desde el mes abril del 2020, se ha utilizado en 89 paciente mayores de 60 años graves con la COVID-19 .Al analizar la mortalidad en este hospital se puede incluso detallar que en los meses de marzo y abril fueron el mayor número de defunciones, este análisis tendría que relacionar muchos factores, sin dudas, el uso de medicamentos obtenidos por la biotecnología cubana como el Itolizumab, es uno de ellos, con un peso muy significativo y alentadores expectativas. Una razón más para sentir orgullo de esta pequeña nación que ha sido capaz de generar una industria biotecnológica propia, en condiciones muy adversas, capacidad reservada solo a naciones de más alto nivel de desarrollo.

Conclusiones

El Itolizumab fue bien tolerado. Su efecto está asociado con una reducción y control de los niveles séricos de IL-6. Además, los pacientes tratados tuvieron un resultado clínico favorable. Este tratamiento se asocia significativamente con una disminución del riesgo de ingreso en UCI y una reducción de 10 veces el riesgo de muerte. Este estudio corrobora que el uso oportuno de itolizumab, en combinación con otros antivirales y terapias anticoagulantes, se asocia con una reducción del empeoramiento de la enfermedad COVID-19 y mortalidad. El anticuerpo humanizado itolizumab surge como una alternativa terapéutica para pacientes con COVID-19 y sugiere su posible uso en pacientes con liberación de citosinas síndrome de otras patologías.

Referencias

1. Subramanian Logan than, Sandeep N. Athalye & Shashank R. Joshi (2020) Itolizumab, an anti-CD6 monoclonal antibody, as a potential treatment for COVID-19 complications, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20:9, 1025-1031, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2020.1798399>
2. Ramos Suzarte M, Díaz Y, Martín Y, Calderón NA, Santiago W, Viñet O et al. Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19. *medRxiv* 2020.07.24.20153833; doi: disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.07.24.20153833>
3. Llop R, Rodríguez D. Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 2020;27(1): 22-27, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207219302154>
4. Ramlall V, Thangaraj PH, Meydan C, Foox J, Butler D, Kim J, May B, De Freitas JK, Glicksberg BS, Mason CHE, Tatonetti NP, Shapira SD. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*.2020 [acceso: 28 ago. 2020]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(20\)43649-7](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(20)43649-7) [Get rights and content](#)