



Medicent Electrón. 2025;29:e3804

ISSN 1029-3043

Comunicación

Algunas particularidades del uso del itolizumab en pacientes graves por SARS-CoV-2

Some particularities of the use of itolizumab in severely ill patients with SARS-CoV-2

Tatiana Hernández Casola^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1237-0610>

¹Hospital General Provincial «Roberto Rodríguez». Morón, Ciego de Ávila. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: rmonzon@infomed.sld.cu

RESUMEN

La pandemia global de SARS-CoV-2 exige nuevas estrategias para reducir la gravedad de la enfermedad y la mortalidad por complicaciones. Entre el 15-20 % de los pacientes con síntomas pulmonares desarrolla el síndrome de dificultad respiratoria aguda, que progresa a estado crítico. Este estudio evalúa la efectividad del itolizumab, como alternativa terapéutica en pacientes con SARS-CoV-2. Dicho anticuerpo humanizado, al administrarse de manera oportuna, podría inhibir la cascada hiperinflamatoria y reducir la morbilidad. El CD6 es un receptor coseñalizador monomérico en la superficie de los linfocitos; asociado físicamente con el receptor de células T en el centro de la sinapsis inmunológica. Su función es la de estabilizar esta estructura y se asocia con vías que



promueven la activación, proliferación, diferenciación y supervivencia celular; así como la modulación de enfermedades autoinmunes.

DeCS: COVID-19; SARS-CoV-2; anticuerpos monoclonales; síndrome de liberación de citocinas.

ABSTRACT

The global SARS-CoV-2 pandemic demands new strategies to reduce disease severity and mortality due to complications. Between 15 to 20% of patients with pulmonary symptoms develop acute respiratory distress syndrome that progresses to critical condition. This study evaluates the effectiveness of itolizumab as a therapeutic alternative in patients with SARS-CoV-2. Such humanized antibody, when administered in a timely manner, could inhibit the hyperinflammatory cascade and reduce morbidity and mortality. CD6 is a monometric cosignaling receptor on the surface of lymphocytes physically associated with the T cell receptor at the center of the immunological synapse; its function is to stabilize this structure and is associated with pathways that promote cell activation, proliferation, differentiation and survival as well as the modulation of autoimmune diseases.

MeSH: COVID-19; SARS-CoV-2, monoclonal antibodies; cytokine release syndrome.

Recibido: 29/12/2024

Aprobado: 14/04/2025

El SARS-CoV-2 comparte alta homología con otros beta coronavirus. Los individuos infectados presentan manifestaciones clínicas similares a las identificadas en otros brotes epidémicos previos como SARS (2003) y MERS



(2012). Su diagnóstico se basa en la detección de material genético viral en muestras respiratorias de casos sospechosos.

El virus ha causado una elevada mortalidad, especialmente en pacientes de alto riesgo con manifestaciones graves. Aunque la mayoría de los afectados tienen buen pronóstico, el 15 % puede desarrollar complicaciones potencialmente letales. Además, muchos pacientes presentan inicialmente la enfermedad de forma asintomática; pero esta puede desencadenar una respuesta hiperinflamatoria manifestada con un síndrome de liberación de citoquinas que puede terminar en un síndrome de activación macrofágica.^(1,2)

El síndrome de liberación de citoquinas se caracteriza por la producción rápida y sostenida de citosinas proinflamatorias en sangre, lo que puede desencadenar el fallo multiorgánico en cascada y poner en peligro la vida del paciente. Este síndrome surge como consecuencia de la estimulación crónica del sistema inmune innato y adaptativo en diversos contextos patológicos, como infecciones agudas con virus (Epstein bar, influenza y coronavirus) o respuestas autoinmunes descontroladas.

Actualmente, el desarrollo de fármacos se centra en regular la respuesta inflamatoria sistémica, la coagulopatía y la disfunción inmunológica; con el objetivo de restaurar la homeostasis proinflamatoria y antiinflamatoria del cuerpo, lo cual mejora el pronóstico del paciente. En las últimas tres décadas se han realizado más de cien ensayos clínicos de fase II y III, para evaluar agentes farmacológicos e intervenciones terapéuticas.⁽³⁾

Huang y colaboradores informaron las características clínicas y el perfil de citoquinas de pacientes críticos con COVID-19 en Wuhan, China. Sugirieron que una tormenta de citoquinas caracterizada por concentraciones elevadas del factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por interferón gamma, proteína 1 quimioatrayente de monocitos, macrófagos la proteína inflamatoria 1 α y el factor de necrosis tumoral α , podrían asociarse con la gravedad de la enfermedad.⁽⁴⁾ Otro estudio de China observó que el aumento de



interleucina (IL)-2R e IL-6 en suero parece predecir la gravedad y el pronóstico de los pacientes con COVID-19.⁽⁵⁾

Además, el examen patológico de una biopsia en un paciente fallecido por COVID-19 reveló infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales en ambos pulmones, dominados por linfocitos. El análisis citométrico del flujo sanguíneo periférico mostró que la sobre activación de células T explicaba en parte la lesión inmunitaria grave en este paciente. Por lo tanto, las tormentas de citocinas no deben descuidarse en el tratamiento de la enfermedad mencionada.⁽⁶⁾

El manejo protocolar de la COVID-19 ha constituido un reto significativo en todo el mundo, tanto en términos del control de la enfermedad como la disminución de las secuelas que de ella se derivan. En este contexto, las evidencias que asocian el CD6 con enfermedades autoinmunes se han incrementado en la última década. Entre ellas se citan, la psoriasis la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y síndromes linfoproliferativos.⁽⁷⁾

En cohortes de casos con infección por SARS-CoV-2 analizadas en distintos países se han descrito diversas características, presentes con mayor frecuencia en aquéllos que progresan a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Algunas de estas características son: más de 10 días transcurridos entre los primeros síntomas de la infección y la admisión hospitalaria, presencia de disnea, sensación de pecho apretado, FR mayor a 22 x' y SaO2 AA en reposo igual o menor a 93 %.⁽⁸⁾

Propiedades antiinflamatorias

Se han probado varias terapias anticitocinéticas para tratar la fase hiperinflamatoria de la COVID-19. El uso del anticuerpo anti-CD6 podría reducir la concentración de varias citoquinas proinflamatorias, incluidas IL-6, IFN- γ , TNF- α e IL-17, entre otras. Esto representa una ventaja en comparación con los anticuerpos dirigidos a una sola citoquina. El anticuerpo no exacerbaría la



linfógena, ya que no induce citotoxicidad dependiente del complemento ni de anticuerpos.⁽⁹⁾

Parte de su mecanismo de acción consiste en reducir la secreción de un grupo de mediadores de la inflamación, que se conocen como citocinas proinflamatorias. En Cuba se ha utilizado con éxito en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis. En los ensayos clínicos con enfermedades autoinmunes el monoclonal demostró que es una molécula segura, sin efectos adversos graves reportados.

Según diferentes estudios realizados en el mundo, en COVID-19 algunos pacientes desarrollan una reacción inmune hiperactiva caracterizada por una elevada secreción de citocinas proinflamatorias. Esto provoca que los vasos sanguíneos se dilaten para permitir que las células inmunitarias entren en los tejidos, donde hay que reducir la replicación viral. El anticuerpo monoclonal Itolizumab actúa en la fase de la enfermedad, donde el daño es causado por la respuesta exagerada del sistema inmune ante la enorme capacidad de dividirse del virus. Así el Itolizumab logra reducir la secreción de estas citocinas inflamatorias causantes de la extravasación masiva de sustancias y líquido en los pulmones.⁽¹⁰⁾

El anticuerpo reduce la expresión de las proteínas intracelulares implicadas en la activación. Además, inhibe la proliferación de células T incluso en presencia de ALCAM, molécula de adhesión perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas expresadas en células del endotelio, la piel, y en distintos epitelios e IL-2.

Se ha demostrado que el anticuerpo es seguro y eficaz en pacientes con psoriasis moderada a grave. También se observó una reducción significativa del patrón inflamatorio observado en el tejido.⁽¹¹⁾ En un gran metanálisis de 52 manuscritos, Elshazli y colaboradores encontraron que el nivel de IL-6 asociado con la gravedad de la COVID-19 era de 22,9 pg/ml.⁽¹²⁾ En una serie de pacientes tratados con itolizumab un punto de corte de 28 pg/ml discrimina pacientes graves



de no graves, manuscrito recién aceptado en Inmunidad y Envejecimiento (Immunity and Aging).

La unión de itolizumab al dominio 1 de CD6 bloquea la vía de coestimulación y conduce a la inhibición de la proliferación de células T vírgenes. Esto provoca además una marcada reducción de las citoquinas proinflamatorias que involucran la vía Th-1 y Th-17, a saber, IL-17A, TNF- α , IL-6, IFN- γ e IL-2.

Los datos de micromatrices confirman también la observación a nivel de proteína y demuestran una expresión alterada de otros genes implicados en la vía de CD6. Itolizumab actúa inmunomodulando la función de teffector y su tránsito al sitio de la inflamación, lo que ahorra tregs y preserva la respuesta antiviral; esto reduce la morbilidad y mortalidad asociadas. Las citocinas características de la hiperinflamación que se reducen con itolizumab incluyen IL-2, IFN- γ , TNF- α a través de la vía Th-1 e IL-17, IL-6, TNF- α a través de Th-17 camino.^(13,14)

Setenta pacientes críticos, graves o moderados fueron tratados con itolizumab en 10 hospitales cubanos. La mediana de edad fue de 68 años y el 94 % presentaba comorbilidades. Después de 72 horas la mayoría de los pacientes mejoraron la relación PO₂/FiO₂ y redujeron los requerimientos de FiO₂.

En este estudio el tiempo de ventilación fue de 8 días para casos críticos y 1 día para casos severos. Diez pacientes presentaron eventos adversos relacionados, mientras que tres desarrollaron eventos graves. En 30 pacientes, la interleucina 6 disminuyó en individuos con niveles altos y no cambió en aquellos con concentraciones más bajas.

Por otra parte, la tasa de letalidad a los catorce días fue del 4 % y del 18 % para los pacientes moderados y graves, respectivamente. La proporción de pacientes moderados o graves con ventilación o muerte en el día 14 fue del 9,8 %. El tiempo hasta el tratamiento, las manifestaciones neurológicas y los biomarcadores como NLR se asociaron significativamente con una mayor letalidad.⁽¹⁵⁾

El ensayo pivotal multicéntrico, abierto, aleatorizado, de dos brazos, realizado en India por la empresa BIOCOT SA, se propuso la evaluación de la eficacia y



seguridad de itolizumab en las complicaciones de COVID-19. Los objetivos del ensayo fueron estudiar el efecto de la inmunomodulación con itolizumab y su correlación con la mejoría clínica mediante la evaluación de los biomarcadores IL6, TNF- α , IL17, IL1, Interferón-A, antes y después del tratamiento con el anticuerpo monoclonal.

La eficacia y seguridad del itolizumab en el tratamiento de complicaciones asociadas con la COVID-19 se evaluó en el estudio clínico IIC-RD-EC-179 realizado en Cuba. El cual analizó a 68 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2, o con alta sospecha de neumonía COVID-19, que padecían el Síndrome de Liberación de Citoquinas. El diagnóstico de la infección con SARS-CoV-2 en este estudio se realizó mediante RT-PCR, confirmándose neumonía intersticial. El itolizumab demostró consistentemente una mejora en los parámetros de la función pulmonar y una disminución en los niveles de biomarcadores inflamatorios.

El anticuerpo monoclonal itolizumab constituye una terapia prometedora para el futuro. Debe destacarse que los resultados con este producto son muy significativos en la reducción de la data de mortalidad. En los pacientes graves la tasa de recuperación fue superior al 80 % y en los moderados o de cuidados, con gran propensión al agravamiento de su cuadro clínico, más del 95 % tuvo una recuperación exitosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 2023 abr. 30];382(18):1708-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>



2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 [citado 2023 abr. 30];323(11):1061-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>
3. Cavaillon JM, Singer M, Skirecki T. Sepsis Therapies: learning from 30 years of failure translational research to propose new leads. EMBO Mol Med [Internet]. 2020 [citado 2023 abr. 20];12(4):1-24. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7136965/>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. Lancet [Internet]. 2020 [citado 2023 abr. 25];395(10223):497-506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
5. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi [Internet]. 2020 [citado 2023 abr. 25];43. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/339104447_Analysis_of_clinical_features_of_29_patients_with_2019_novel_coronavirus_pneumonia
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 [citado 2023 abr. 19];8(4):420-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>
7. Consuegra-Fernández M, Lin F, Fox DA, Lozano F. Clinical and experimental evidence for targeting CD6 in immune-based disorders. Autoimmun Rev [Internet]. 2018 [citado 2019 mzo. 29];17(5):493-503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526637/>



8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 [citado 2022 mzo. 19];180(7):934-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>
9. Hernández P, Moreno E, Aira LE, Rodríguez PC. Therapeutic targeting of CD6 in autoimmune diseases: a review of Cuban clinical studies with the antibodies IOR-T1 and itolizumab. Curr Drug Targets [Internet]. 2016 [citado 2022 mzo. 19];17(6):666-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844560/>
10. Bott CM, Doshi JB, Morimoto C, Romain PL, Fox DA. Activation of human T cells through CD6: functional effects of a novel anti-CD6 monoclonal antibody and definition of four epitopes of the CD6 glycoprotein. Int. Immunol [Internet].1993 [citado 2019 mzo. 29];5(7):783-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7690243/>
11. Dogra S, Uprety S, Suresh SH. Itolizumab, a novel anti-CD6 monoclonal antibody: a safe and efficacious biologic agent for management of psoriasis. Expert Opin Biol. Ther [Internet]. 2017 [citado 2019 mzo. 29];17(3):395-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28064543/>
12. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: a meta-analysis of 6320 patients. PLoS One [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 20];15(8):1-20 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822430/>
13. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 24];19(6):1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251717/>



14. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 24];27(6):992–1000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320677/>
15. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 2021 nov. 24];383(24):2333-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085857/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

