

Trabajo de Revisión

Toxicología Clínica

Plasma hiperinmune y anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la COVID-19, aspectos farmacológicos y toxicológicos

Yolanda Jomarron Martín¹, André Pedro Neto², Teresa Serrano Sánchez³, Rafael PeláezRodríguez⁴, Jurek Guirola Fuentes⁵, Henry Mastrapa Ochoa⁶.

1. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Medicina Intensiva y Emergencia del Adulto. Máster en Toxicología Clínica.
2. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular. Director del Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola.
3. Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora e Investigadora Titular.
4. Especialista de Segundo Grado en Toxicología. Máster en Toxicología Clínica. Profesor Asistente.
5. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Toxicología. Máster en Prevención del uso indebido de drogas. Profesor Auxiliar.
6. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Toxicología. Profesor Asistente.

Autor para la correspondencia: yurigf82@gmail.com

Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola y Facultad de Medicina de Malanje.

Resumen

Introducción: En diciembre de 2019 se diagnosticaron en China los primeros pacientes en el mundo afectados por el SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19. Ante esta situación, el uso de plasma hiperinmune de pacientes convalecientes de esta enfermedad, es una alternativa de tratamiento con resultados positivos, sobretodo para aquellos pacientes que se encuentran en estado moderado o grave de la enfermedad. Además, son utilizados algunos anticuerpos monoclonales, destacándose en este grupo el itolizumab y el tocilizumab. Estos fármacos forman parte de los protocolos de actuación en algunos países para el tratamiento de la COVID-19. **Objetivo:** Describir las características del plasma hiperinmune y los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la COVID-19, así como sus aspectos farmacológicos y toxicológicos. **Diseño metodológico:** Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con las características del plasma hiperinmune y los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la COVID-19, mecanismo de acción, y reacciones adversas de estos medicamentos. **Conclusiones:** El plasma hiperinmune y los anticuerpos monoclonales representan una opción terapéutica para el tratamiento de la COVID-19. Es necesario considerar al administrar estos fármacos los posibles efectos adversos, que sobre la salud de los pacientes pudieran tener estos. En la bibliografía consultada se evidenció que la toxicidad de estos medicamentos es baja, así como no se encontró evidencias sobre la toxicidad de los mismos durante la administración a pacientes con COVID-19.

Palabras clave: *Plasma hiperinmune, anticuerpos monoclonales, tratamiento, COVID-19, aspectos farmacológicos y toxicológicos.*

Abstract

Hyperimmune plasma and monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19, pharmacological and toxicological aspects. Review article.

Introduction: In December 2019, the first patients in the world affected by SARS-CoV-2, the causal agent of COVID-19, were diagnosed in China. Faced with this situation, the use of hyperimmune plasma from convalescent patients of this disease is an alternative treatment with positive results, especially for those patients who are in a moderate or severe state of the disease. In addition, some monoclonal antibodies are used, highlighting in this group itolizumab and tocilizumab. These drugs are part of the protocols of action in some countries for the treatment of COVID-19. **Objective:** To describe the characteristics of hyperimmune plasma and monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19, as well as its pharmacological and toxicological aspects. **Methodological design:** A bibliographic review related to the characteristics of hyperimmune plasma and monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19, mechanism of action, and adverse reactions of these drugs. **Conclusions:** Hyperimmune plasma and monoclonal antibodies represent a therapeutic option for the treatment of COVID-19. When administering these drugs, it is necessary to consider the possible adverse effects that they might have on the health of the patients. The bibliography consulted showed that the toxicity of these drugs is low, as well as no evidence of their toxicity during administration to patients with COVID-19.

Key words: *Hyperimmune plasma, monoclonal antibodies, treatment, COVID-19, pharmacological and toxicological aspects.*

Introducción

En diciembre de 2019 se diagnosticaron en China los primeros pacientes en el mundo afectados por el SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19, enfermedad viral que ha sido recientemente descubierta. Tanto este nuevo virus como la enfermedad que provoca, eran desconocidos antes de que iniciara el brote en Wuhan. Desde su surgimiento y hasta la actualidad, la COVID-19 se ha caracterizado por ser una pandemia; en pocos meses se diseminó por el mundo y hoy en día, muchos países enfrentan el tercer rebrote. Según las estadísticas del Sitio Web Worldometers, hasta el momento las cifras de diagnosticados asciende a 107 469 898 millones de personas y 2 352 883 de fallecidos como consecuencia de la enfermedad (datos actualizados el 10 de febrero de 2021).^(1,2,3,4)

A nivel mundial se han comenzado a administrar algunas vacunas, desarrolladas en países del primer mundo, siendo sus patentes autorizadas por directivos de la OMS. No obstante, la cobertura es insuficiente para que estas lleguen a la mayor parte de la población mundial, y contribuir a disminuir la elevada incidencia y el número de muertes como consecuencia de la pandemia. Ante esta situación, el uso de plasma hiperinmune de pacientes convalecientes de la COVID-19 es una alternativa de tratamiento con resultados positivos, sobre todo para aquellos pacientes que se encuentran en estado moderado o grave de la enfermedad. Esta es una alternativa fundamentada y segura, que ha sido usada en el mundo desde hace más de cien años para tratar enfermedades emergentes, infecciosas y particularmente virales.^(5,6)

El primer documento relacionado con la administración de terapia con plasma hiperinmune se remonta al siglo XIX, cuando el fisiólogo alemán Emil Adolf von Behring, y el bacteriólogo japonés Kitasato Shibasaburo, utilizaron el suero de animales infectados con toxina diftérica para tratar a niños con difteria, enfermedad que en ese momento provocó la muerte de un gran número de infantes. Asimismo, fue empleado en el año 1940 para tratar la tos convulsiva, y décadas después para el tétano. Durante las siguientes décadas, se continuó utilizando esta metodología terapéutica en distintos tipos de infecciones, incluyendo la fiebre hemorrágica argentina causada por el virus Junín.

Fue el científico y médico argentino Julio Maiztegui quien realizó a partir de 1976, un ensayo a doble ciega en pacientes con fiebre hemorrágica argentina, transfundiéndoles plasma de convalecientes de la enfermedad. ^(6,7)

La comunidad científica basada en las experiencias de tratamiento llevadas a cabo con este albuminoide en epidemias anteriores como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS), el H₁N₁ y el ébola, también recurrió a esta alternativa para tratar el SARS-CoV-2. Es importante destacar que durante la pandemia originada por SARS-CoV-1 en el 2003, un estudio demostró la eficacia del uso de plasma de convalecientes, basada en la tasa de alta hospitalaria más temprana, en aquellos pacientes que fueron tratados en los 14 días iniciales de la enfermedad. Como parte de los protocolos de actuación para el enfrentamiento de la COVID-19, países como la República Popular China, Italia, Irán, Cuba, Colombia y Argentina, han comenzado a emplear hace algunos meses esta terapia. ⁽⁷⁾

El plasma hiperinmune es la parte líquida de la sangre que contiene anticuerpos (inmunoglobulinas) extraída de pacientes recuperados de COVID-19, que se utiliza para tratar enfermos infectados por SARS-CoV-2. Este plasma contiene componentes celulares y humorales de las defensas naturales contra la enfermedad, que permite disminuir la mortalidad en pacientes con infecciones respiratorias. El plasma debe extraerse de pacientes asintomáticos en un período no menor de 14 a 28 días, con Prueba de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (TR-PCR) negativa, mediante una recolección por aféresis de 600ml de sangre, titulando los anticuerpos neutralizantes. ⁽⁸⁾

Los científicos refieren que el plasma hiperinmune de pacientes recuperados de la COVID-19, presentan anticuerpos y neutralizantes contra el SARS-CoV-2, siendo esta la explicación científica que justifica el uso de esta terapia. Se basa en la presencia de anticuerpos específicos y neutralizantes contra el virus en el plasma de personas recientemente infectadas y recuperadas de la enfermedad, los que pueden ser transferidos a pacientes con una infección activa en curso. Los anticuerpos contra este coronavirus aparecen generalmente de 2 a 3 semanas después del comienzo de los síntomas. Por otro lado, los anticuerpos neutralizantes están atrayendo cada vez más la

atención como uno de los medios más eficaces para combatir la pandemia. Es por ellos que en la actualidad, se desarrollan monoclonales dirigidos contra el SARS-CoV-2 para terapias basadas en anticuerpos. ^(9,10)

Los anticuerpos monoclonales son uno de los hallazgos científicos que contribuyeron al desarrollo de fármacos innovadores. Entre los responsables de este descubrimiento clave en la medicina moderna fue el argentino César Milstein. Nacido en Bahía Blanca en 1927, Milstein, se graduó como doctor en Química en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de Buenos Aires, se formó también en el Medical Center Research de Cambridge, Reino Unido, y fue jefe de Biología Molecular en el Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán. En sus investigaciones en Cambridge con su colega alemán Georges Köhler, lograron algo que la ciencia había buscado durante mucho tiempo: fabricar líneas de anticuerpos puros capaces de detectar y enfrentarse a una parte específica de un antígeno y eliminarlo y/o neutralizarlo. ⁽¹¹⁾

Entre 1973 y 1975 se configuraron los anticuerpos monoclonales de una pureza máxima y gran eficacia en cuanto a la detección y posible curación de enfermedades. Por este descubrimiento, ambos investigadores ganaron el Premio Nobel de Medicina en 1984. El hallazgo de Milstein y Köhler abrió las puertas a una revolución científica, con diversas aplicaciones en la inmunología, oncología, biotecnología y la industria. Estas moléculas producidas en el laboratorio, actúan como anticuerpos sustitutos que permitieron en los últimos años desarrollar diversos fármacos innovadores, por ejemplo, medicamentos para prevenir rechazos a trasplantes, la inmunización pasiva para el virus Sincitial Respiratorio, terapias para el asma bronquial y para enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoidea, la psoriasis y la enfermedad de Crohn o la hidradenitis supurativa. ⁽¹¹⁾

Para la realización de este trabajo los autores se plantearon el siguiente objetivo: Describir las características del plasma hiperinmune y los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la COVID-19, así como sus aspectos farmacológicos y toxicológicos.

Desarrollo:

Plasma hiperinmune como parte del tratamiento de la COVID-19:

Los primeros estudios publicados en China sobre el uso de plasma hiperinmune de convalecientes de la COVID-19 documentaron la recuperación en la mayoría de los casos tratados. Actualmente, hay ensayos en todo el mundo sobre la utilidad del plasma hiperinmune de convalecientes para el tratamiento de esta enfermedad, con más de 100 estudios clínicos, 11 de ellos desarrollados en América Latina. Estos incluyen ensayos clínicos aleatorizados, en su mayoría para aquellos con COVID-19 leve o de moderada intensidad; también envuelven, estudios en el personal de salud en riesgo y sujetos expuestos, mientras que, en los casos graves, se utilizan protocolos de uso compasivo o acceso expandido. (12,13,14,15)

El hospital Methodist de Houston, primera institución en EE.UU. en administrar plasmahiperinmune de convalecientes, publicó recientemente una serie de 25 casos graves con COVID-19 tratados con esta terapia. Se informó que no se observaron efectos adversos asociados a la transfusión. En cuanto a eficacia, se comunicó que al día 7 post-transfusión, 9 (36%), mostraron algún tipo de mejoría clínica, 7 (28%) de los cuales, fueron dados de alta. Al día 14 post-transfusión, 19 (76%) mostraron al menos 1 punto de mejoría clínica y 11 (44%) fueron dados de alta. Si bien este estudio careció de controles, fue el primero en comunicar seguridad y potencial eficacia en un número reducido de pacientes.⁽¹⁶⁾

El 29 de marzo de 2020, el grupo autodenominado CPC-19 (*Convalescent plasma COVID-19*, por sus siglas en inglés), representado por múltiples especialidades y conformado por 90 médicos y científicos argentinos residentes en su mayoría en el país, se unieron virtualmente con propósitos solidarios y educativos, disponibilizando para Latinoamérica los lineamientos en español para la utilización de plasmahiperinmune de convalecientes. Desde entonces, varios países latinoamericanos, incluida Argentina, han accedido a dichos lineamientos usándolos como base para generar y adaptar protocolos propios, facilitando la implementación de dicha forma de terapia contra la COVID-19. En Argentina, varias instituciones en distintas provincias han iniciado transfusiones de

plasmahiperinmune bajo uso compasivo o protocolos de acceso expandido, considerando la emergencia sanitaria. ⁽¹⁷⁾

Mecanismo de acción del plasma hiperinmune:

Los anticuerpos presentes en el plasma hiperinmune de convaleciente ejercen su efecto terapéutico a través de una variedad de mecanismos. Los anticuerpos se unen a los epítomos del patógeno (SARS-CoV-2), neutralizándolo o a través de la activación del sistema de complemento sobre la célula infectada por el virus. Otro mecanismo lo constituye la fagocitosis producida por el macrófago y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), donde los linfocitos T citotóxicos (Tc) y/o células como las NK (Asesinas Naturales, por sus siglas en inglés), provocan lisis celular. ^(18,19). Ver figura 1

Dosis: La dosis recomendada para los pacientes con COVID-19 varía de 200 ml a 300 ml dos veces al día, durante un día, según los criterios clínicos. La mayor efectividad se obtiene con el tratamiento precoz y se recomienda antes del día 14 para evitar de manera efectiva el progreso de la enfermedad. ⁽²⁰⁾

Recomendaciones sobre el uso del plasma hiperinmune en la COVID-19:

El plasma debe ser administrado a enfermos confirmados y que se encuentran en estado grave. En personas con una evolución favorable y que al recibir tratamiento, mantienen una RT-PCR positiva. Se tendrán en cuenta los antecedentes de reacciones de anafilaxia con hemoderivados; así como el consentimiento informado para recibir este tipo de donación. ⁽²⁰⁾

Efectos adversos del plasma hiperinmune:

El plasma hiperinmune no está exento de riesgo y se pueden llegar a producir ciertas complicaciones que son más comunes que con otros componentes sanguíneos, las reacciones adversas descritas para este medicamento incluyen entre otras: reacciones alérgicas, shock anafiláctico, sobrecarga circulatoria, destrucción de glóbulos rojos debido a incompatibilidad entre los tipos de sangre del donante y del receptor, disnea asociada a

la transfusión y daño pulmonar. Otras que se presentan con menor frecuencia debido al método de procesamiento con inactivación o reducción de patógenos incluyen: transmisión de infecciones, reacciones febriles no hemolíticas y aloinmunización por células rojas. ^(21,22)

El estudio de Joyner y colaboradores avala estas reacciones adversas, el mismo incluyó 5000 pacientes de los cuales el 81% se clasificaron como casos graves. En las cuatro horas posteriores a la transfusión del plasma hiperinmune se observaron 36 eventos adversos, de ellos 15 muertes, de las cuales 4 fueron atribuidas potencialmente a la transfusión, 11 casos al daño pulmonar, 7 a la sobrecarga circulatoria y 3 a las reacciones alérgicas graves. A pesar de los eventos adversos descritos en un estudio más reciente del mismo grupo que incluyó 20 000 pacientes, se pudo demostrar que la incidencia de todos los eventos adversos graves fue baja; estos incluyeron reacciones transfusionales, eventos tromboembólicos o trombóticos. ^(23, 24)

La investigación realizada por Alexander P.J. Vlaay colaboradores proporciona una evidencia sólida de que la transfusión de plasma de convalecientes es segura en pacientes hospitalizados con la COVID-19 y apoyan la idea de que la administración temprana de plasma es probable que reduzca la mortalidad en su curso clínico. El mayor riesgo de mortalidad después de la transfusión de plasma hiperinmune, es probable que se deba a secuelas de complicaciones pulmonares y este probablemente se ve agravado por la dificultad respiratoria asociada. El daño pulmonar agudo y la sobrecarga circulatoria asociada con la transfusión, son las causas principales de mortalidad relacionada con las transfusiones y a menudo son difíciles de distinguir. Estas condiciones han sido descritas en la literatura para las transfusiones de plasma, pero no se ha hecho referencia a la toxicidad relacionada con el plasma en individuos críticamente enfermos. ⁽²⁵⁾

Las reacciones adversas producidas por la administración del plasma hiperinmune de convalecientes de la COVID-19 se reflejan a través de una condición clínica deteriorada del paciente después de la transfusión. Esto se observa en un aumento de la infección dependiente de los anticuerpos administrados con efectos pro-inflamatorios mediados por

anticuerpos, donde aquellos que presenten cargas virales significativas pueden conducir a la formación de inmunocomplejos que pueden contribuir a las respuestas inmunes pro-inflamatorias. (26,27)

En otros estudios realizados no se describen efectos adversos relacionados con los anticuerpos neutralizantes, este hecho pudiera estar relacionado a que los mismos se unan preferencialmente al virus en lugar de unirse a las células inmunocompetentes. A pesar de la ausencia de un aparente efecto tóxico atribuible a la administración de anticuerpos específicos en este grupo de estudio, se debe mantener la vigilancia continua ya que el uso de terapias basadas en anticuerpos y el número de individuos tratados aumenta en todo el mundo. Ante la ocurrencia de reacciones adversas se recomienda la suspensión de la transfusión y la administración de terapia específica para los síntomas. (28,29)

Anticuerpos monoclonales como parte del tratamiento de la COVID-19:

Con el advenimiento de la terapia biológica basada en anticuerpos monoclonales, las posibilidades terapéuticas para la COVID-19 están en constante expansión, ya sea como terapia plasmática de convalecientes o anticuerpos monoclonales y policlonales. La producción de anticuerpos depende de las células B, una vez que se ponen en contacto con los antígenos, estos anticuerpos son idénticos en especificidad por ello se llaman monoclonales, ya que son producidos por un solo tipo de célula B, procedente del mismo clon o célula madre. Actualmente, son utilizados en el tratamiento de la COVID-19 algunos anticuerpos monoclonales, destacándose dentro de este grupo el itolizumab y el tocilizumab.⁽³⁰⁾

Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales:

Los anticuerpos monoclonales se unen con las moléculas blanco o dianas, las cuales pueden ser receptores de superficie de membrana, proteínas asociadas a un sistema enzimático o proteínas circulantes, causando un efecto directo o indirecto sobre la

función de un tejido. En general, la neutralización del virus ocurre cuando un número suficiente de epítomos en la superficie viral están ocupados por anticuerpos. ^(31,32,33)

El modelo de ocupación considera que la obtención de una densidad suficiente de anticuerpos en un virus, es el factor más importante para su neutralización, provocando la inhibición de la unión a los receptores celulares o interfiriendo con el proceso de fusión de la membrana plasmática o endosoma. Además de su interferencia con la entrada de virus a las células, los anticuerpos pueden neutralizar la infección causada por el virus a través de sus funciones efectoras en las regiones Fc (fracción cristalizable). La contribución de la función efectora a la protección parece ser específica para cada tipo de virus. ^(31,32,33)

Itolizumab:

Es un anticuerpo monoclonal humanizado indicado para el tratamiento de pacientes adultos confirmados de SARS-CoV-2, que presenten enfermedad en condición crítica, grave o moderada con alto riesgo de agravamiento. Además, se utiliza con otros tratamientos antivirales, antibióticos, anticoagulantes, tratamientos para las comorbilidades u otras intervenciones específicas que requieran los pacientes. Estos deben estar hospitalizados en la sala convencional o en unidades de cuidados intensivos. ^(20,31,34)

Dosis: Se administra una dosis única de 200 mg, mediante una infusión intravenosa lenta en condiciones intrahospitalarias. La infusión debe durar 2 horas (33 gotas/minuto), siguiendo las normas de asepsia y antisepsia. Se recomienda que en caso de presentarse algún evento adverso durante la infusión, se disminuya o cierre el goteo hasta la desaparición de dicho evento y posteriormente se reinicie el mismo. Se administrará una segunda dosis al cabo de las 72 horas, si el paciente aún mantiene signos de insuficiencia respiratoria o del síndrome de activación de macrófagos. ⁽²⁰⁾

Reacciones adversas: La administración de itolizumab puede producir en los pacientes con Síndrome de Liberación de Citoquinas asociada a la COVID-19, reacciones ligeras o moderadas como fiebre, temblores, escalofríos, hipotensión, dolor óseo, disnea e hipertensión. Estas reacciones se presentan en las primeras 24 horas posteriores a la

primera administración del tolizumab, son de corta duración y fácilmente controlables con la medicación específica. La incidencia en la aparición de estos eventos se reduce con las administraciones sucesivas. Otras reacciones menos frecuentes reportadas en esta indicación fueron anemia, erupción, hiperreactividad de vías aéreas, hipo oxigenación, hipoxemia, taquicardia y shock. ⁽³¹⁾

No se reportan infecciones oportunistas durante el tratamiento con relación de causalidad al producto. En indicaciones previamente aprobadas para el itolizumab como la psoriasis severa y la artritis reumatoide se han reportado reacciones relacionadas con la infusión del producto como fiebre, temblores, escalofríos, náuseas, dolores de cabeza, tos, astenia, que resuelven fácilmente incluso sin necesidad de medicación, solamente con reducción de la velocidad de infusión del producto. Adicionalmente en estas indicaciones donde la administración del mismo ha sido de manera prolongada en el tiempo se han reportado desórdenes de la piel (eritema y dermatitis acneiforme) y desórdenes del sistema musculoesquelético (artralgia, espasmo muscular y tendinitis).

En raras ocasiones puede producir irritación en los ojos, fatiga o cefalea. También puede afectar parámetros de laboratorio (disminución del conteo de leucocitos, disminución del porcentaje de linfocitos, incremento de alanina-aminotransferasa, todos clasificados como eventos adversos ligeros). ^(31,34,37)

Tocilizumab:

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe el efecto de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune. Este anticuerpo tiene un uso documentado en el tratamiento de la COVID-19. En el 2018 se ampliaron sus indicaciones a pacientes con afectación grave del denominado Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC). La hipótesis de la utilidad de este fármaco en pacientes con COVID-19 se vincula estrechamente a esta indicación.⁽²⁰⁾

Dosis: Se administra una dosis de 8 mg/kg en infusión endovenosa durante un máximo de 2 horas, con una bomba de infusión apropiada para administrar la dosis indicada. Para un enfermo con más de 75 kg de peso debe administrarse 4 jeringas diluidas en 100 mL de ClNa al 0,9%. Con menos de 75 kg de peso se administran 3 jeringas en igualdad de

condiciones. La solución diluida al 0.9% debe ser utilizada dentro de las primeras 24 horas manteniéndose siempre almacenada entre 2 a 8°C.⁽²⁰⁾

Reacciones adversas: El tocilizumab es un medicamento que afecta el sistema inmunitario y puede disminuir la capacidad del sistema inmune para combatir infecciones a nivel de la piel y pulmones (celulitis, neumonía, herpes simple bucal, herpes zoster). Otras reacciones frecuentes: dolor abdominal, úlceras bucales, gastritis, erupción, prurito, urticaria, cefalea, mareos, afectación hepática con transaminasas elevadas, trastornos cardiovasculares, hipertensión arterial, leucocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, edema periférico, reacción de hipersensibilidad, reacción en el lugar de la inyección, conjuntivitis y manifestaciones generales. Dentro de las poco frecuentes: diverticulitis, estomatitis, úlcera gástrica, elevación de la bilirrubina total, nefrolitiasis e hipotiroidismo. Las reacciones de hipersensibilidad son raras y suelen abarcar desde urticaria retardada y generalizada, hasta anafilaxia e hipersensibilidad por excipientes del fármaco. ^(35,36,37,38)

Dentro de las reacciones adversas más graves identificadas en los pacientes tratados con este fármaco se destacan infecciones severas, neumonía, complicaciones de la diverticulitis o úlcera gástrica (perforación gástrica, intestinal), neutropenia y trombocitopenia. Para este producto han sido reportadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 22 reacciones adversas relacionadas con pacientes portadores de la COVID-19, donde las más frecuente fueron hepatobiliares, gastrointestinales y sanguíneas.^(36,37)

Interacciones de los anticuerpos monoclonales con otros fármacos:

El itolizumab en interacciones con otros medicamentos o productos biológicos y otras formas de interacción. La interacción de itolizumab con otras drogas se encuentra en fase de evaluación. No se han determinado interacciones con otros medicamentos que interfieran en su acción terapéutica. ⁽³¹⁾

El tolizumab en interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción. Las citoquinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450. Por tanto, la administración de un potente inhibidor de las citoquinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450. Estudios in vitro con hepatocitos cultivados del ser humano han demostrado que la IL-6 reduce la expresión enzimática de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas. El efecto del tocilizumab en las enzimas CYP (salvo CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de los sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho y/o cuando la dosis se ajuste individualmente.

(38,39,40)

En un estudio en pacientes con Artritis Reumatoide, las cifras de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57 % una semana después de una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los de sujetos sanos. Cuando se empiece o detenga un tratamiento con tocilizumab, a los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, bloqueadores de los canales del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas) se los mantendrá vigilados, puesto que podría ser necesario ajustar la dosis de dichos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su larga semivida de eliminación, el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede mantenerse durante varias semanas después de detenido el tratamiento. (40,41,42,43)

Anticuerpos monoclonales y aspectos toxicológicos:

Se espera que la sobredosis accidental o el uso incorrecto sea poco probable en pacientes que reciben tratamiento con itolizumab, debido a que requiere prescripción médica especializada y su administración debe ocurrir en servicios hospitalarios por personal calificado para estos fines. De ocurrir sobredosis se requerirá atención médica especializada. (31)

Son pocos los datos conocidos acerca de sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg IV. No se han observado reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas graves en los voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg IV, aunque sí se observó neutrocitopenia limitante de la dosis. ⁽³⁸⁾

A criterio de los autores, el uso de plasma hiperinmune de pacientes convalecientes de la COVID-19, es una de las estrategia terapéutica que se encuentra disponible para prevenir y tratar la enfermedad. Los resultados de este tratamiento aunque son alentadores, aun no son concluyentes, por lo que se mantiene su uso con la autorización de las agencias regulatorias ante la emergencia de los distintos países. Los anticuerpos monoclonales con alta y amplia capacidad neutralizante, dirigidos al dominio de unión de los receptores del SARS-CoV-2 son candidatos prometedores para la terapéutica de la enfermedad, mientras todas las demás terapias fracasen o tengan solo efecto modesto, estos fármacos pueden ser la esperanza en un futuro cercano.

La comunidad científica deberá continuar las investigaciones relacionadas con el tratamiento de plasma hiperinmune de pacientes convalecientes como con anticuerpos monoclonales, así como la eficacia en repetidas infusiones, sinergismo o antagonismo con otros medicamentos, reacciones adversas y seguridad a largo plazo. Es por ello que se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico en cada institución hospitalaria e instaurar el tratamiento en aquellas fases de la enfermedad en las que resulta probable impedir la aparición de la tormenta de citocina para evitar el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo que lleva al paciente a una hipoxemia refractaria con necesidad de la oxigenoterapia y la ventilación mecánica.

Conclusiones

El plasma hiperinmune y los anticuerpos monoclonales representan una opción terapéutica para el tratamiento de la COVID-19, ante la imposibilidad para todas las personas de acceder a las vacunas. Es necesario considerar al administrar estos fármacos los posibles efectos adversos que sobre la salud de los pacientes pudieran tener estos durante el tratamiento de la enfermedad. En la bibliografía consultada se evidenció que la toxicidad de estos medicamentos es baja, así como no se encontró evidencia sobre su toxicidad durante la administración a pacientes con la COVID-19.

Figura 1

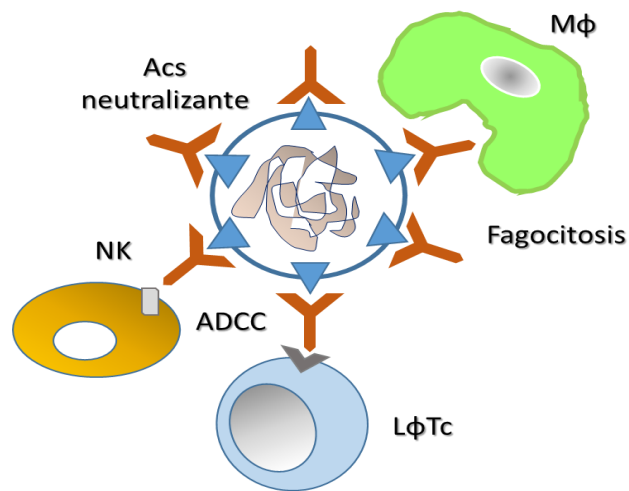


Figura 1. Mecanismo de acción del plasma hiperinmune. Acs neutralizantes: anticuerpos neutralizantes; Mφ: Macrófago; LφTc: Linfocitos T citotóxicos; NK: células asesinas naturales (*del inglés natural killer*); ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Fuente: elaboración propia de los autores.

Referencias Bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20; 382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
2. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Internet]. Ginebra: Sitio Web Mundial;2019. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
3. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020 May; 92(5):479-490. doi: 10.1002/jmv.25707. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32052466; PMCID: PMC7166986.
4. Worldometer. COVID-19 Coronavirus pandemic. [Internet]. Worldometer. 2021 [acceso: 10/2/2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
5. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica su primera validación para uso en emergencias de una vacuna contra la COVID-19 y hace hincapié en la necesidad de un acceso mundial equitativo. [Internet]. Ginebra: Sitio Web Mundial; 2020 p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access#:~:text=La%20Organizaci%C3%B3n%20Mundial%20de%20la,el%20brote%20de%20esa%20enfermedad>
6. Venezolana de televisión. Uso de plasma en pacientes con COVID-19 es una alternativa que ha garantizado resultados positivos en Venezuela. Caracas; 2020. Disponible en: <https://www.vtv.gob.ve/uso-plasma-pacientes-covid-19-resultados-positivos-venezuela/>

7. McAllister F, Mantegazza A, Garzón F, et al. Uso de plasma de convalecientes para tratamiento de COVID-19 Historia y evidencia. Medicina Buenos Aires. [Internet]. 2020 [acceso: 3/2/2021]; 80 (Supl. III): 82-86 Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/82.pdf>
8. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? Vox Sang. 2020 Aug; 115(6):488-494. doi: 10.1111/vox.12926. Epub 2020 May 3. PMID: 32240545.
9. Ko JH, Muller MA, Seok H, et al. Serologic responses of 42 MERS-coronavirus-infected patients according to the disease severity. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017 Oct;89(2):106-111. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.07.006. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28821364; PMCID: PMC7127792.
10. Nina Garcia Nelson M., Cussi Coronel Guiselle Alejandra. Uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. Gac Med Bol [Internet]. 2020 Ago [acceso: 4/2/2021]; 43(1): 80-85. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000100013&lng=es.
11. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales. Anticuerpos monoclonales: el revolucionario descubrimiento de César Milstein. [Internet]. Buenos Aires: Caeme; 2019 p. 1. Disponible en: <https://www.caeme.org.ar/anticuerpos-monoclonales-el-revolucionario-descubrimiento-de-cesar-milstein/>
12. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. 2005 Jan; 24(1):44-6. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9. PMID: 15616839; PMCID: PMC7088355.
13. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. Emerg Infect Dis. 2016 Sep;22(9):1554-61. doi: 10.3201/eid2209.151164. PMID: 27532807; PMCID: PMC4994343.

- 14.** Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2016 Sep; 22(9):1554-61. doi: 10.3201/eid2209.151164. PMID: 27532807; PMCID: PMC4994343.
- 15.** Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr; 20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113510; PMCID: PMC7128218.
- 16.** Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol.* 2020 Aug;190(8):1680-1690. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.014. Epub 2020 May 27. PMID: 32473109; PMCID: PMC7251400.
- 17.** Faigón M. Elaboran protocolos para usar el plasma de pacientes recuperados en el tratamiento de casos severos de COVID-19. [Internet]. Buenos Aires: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; 2020 p. 1. Disponible en: <https://www.conicet.gov.ar/elaboran-protocolos-para-usar-el-plasma-de-pacientes-recuperados-en-el-tratamiento-de-casos-severos-de-covid-19/>
- 18.** Chen J, Huang R, Nie Y, Wen X, Wu Y. Human Monoclonal Antibodies: On the Menu of Targeted Therapeutics Against COVID-19. *Virology.* 2021 Jan 4:1–12. doi: 10.1007/s12250-020-00327-x. Epub ahead of print. PMID: 33394351; PMCID: PMC7779898.
- 19.** Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018. doi: 10.1126/science.abd0831. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32540904; PMCID: PMC7299283.
- 20.** Protocolo de Actuación Nacional para La Covid-19 Versión 1.4. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020 p. 3. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-4.pdf>

- 21.** Martínez Sanchez Lina Maria, Hernández-Martínez Alejandro, Roldan-Tabares Mabel Dahiana, Herrera-Almanza Laura, Villegas-Alzate Juan Diego, Álvarez-Hernández Luis Felipe. Hemocomponentes en urgencias: tratamiento vital para los pacientes politraumatizados. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 Sep [acceso: 4/2/2021]; 35(3): e955. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000300003&lng=es. Epub 30-Nov-2019.
- 22.** Piscioti I, Cubillos JG, Beltrán J, Novoa DJ, Dennis R. Factores asociados al desarrollo de eventos adversos con transfusión de plasma fresco congelado. Acta MedColomb 2013; 38: 127-131.
- 23.** Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. J Clin Invest. 2020 Sep 1; 130(9):4791-4797. doi: 10.1172/JCI140200. PMID: 32525844; PMCID: PMC7456238.
- 24.** Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020 Sep;95(9):1888-1897. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32861333; PMCID: PMC7368917.
- 25.** Vlaar APJ, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. RevTransfusion.[Internet]. 2019Jul[acceso: 4/2/2021]; 59(7):2465-2476. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/trf.15311>
- 26.** De Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. EBioMedicine. 2020;55:102768
- 27.** Lutz HU. How immune complexes from certain IgGNABs and any F(ab')₂ can mediate excessive complement activation. AdvExp Med Biol. 2012; 750:186–196.
- 28.** Zhang B, Liu S, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection.

- [Internet]. ScienceDirect 2020 [access: 31/1/2021]. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220305717>
- 29.** Rigal E, Gateault P, Lebranchu Y, Hoarau C. Les complications infectieuses liées à l'utilisation des anticorps monoclonaux chez l'homme [Therapeutic monoclonal antibodies: update on the risk of opportunistic infections]. *Med Sci (Paris)*. 2009 Dec;25(12):1135-40. French. doi: 10.1051/medsci/200925121135. PMID: 20035693.
 - 30.** Forsthoefel DJ, Waters FA, Newmark PA. Generation of cell type-specific monoclonal antibodies for the planarian and optimization of sample processing for immunolabeling. *BMC Dev Biol*. [Internet]. 2014 [acceso: 4/2/2021]; 14: (45) Disponible en: <https://bmcdevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12861-014-0045-6>
 - 31.** Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las características del producto itolizumab. [Internet]. La Habana: CECMED; 2020 [acceso: 31/1/2021] Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/RCP%20ITOLIZUMAB%20AP11082020.pdf>
 - 32.** Espinosa-Velázquez ME, Góngora-Parra KB, Alfonso-Morales L. Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI. *Rev. electron. Zoilo* [Internet]. 2019 [acceso: 4/2/2021]; 44(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1507>
 - 33.** Albuquerque Coelho JT, Anticorpos monoclonais. [Tese de Mestrado]. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde; 2014.p. 91. Disponible en: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4874/1/PPG_21755.pdf
 - 34.** Nusa Peñalver JD. Aprueban el medicamento cubano, Itolizumab, en protocolo para tratar la COVID-19 en la India. *Periódico Granma*. 2020 julio14; Portada:1. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2020-07-12/aprueban-el-medicamento-cubano-itolizumab-en-protocolo-para-tratar-la-covid-19-en-la-india>

- 35.** Acosta Colman MI. Eficacia y Seguridad del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide. [Tesis de especialidad] Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2010 [acceso: 8/2/2021]. p.80 Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/13321655.pdf>
- 36.** Saiz Fernández LC. Tocilizumab como potencial terapia frente al COVID-19. [Internet]. Navarra: Servicio Navarro de Salud; 2020. [acceso: 8/2/2021]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_tocilizumab.pdf
- 37.** Genentech, Inc. Guía de Medicamentos. [Internet]. South San Francisco: Genentech, Inc; 2016. [acceso: 8/2/2021]. Disponible en: https://www.actemra.com/content/dam/gene/actemra/Spanish/pdfs/Spanish_Materials_In_Order_Med_Guide_PI_IFU.pdf
- 38.** Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las características del producto toilizumab. [Internet]. La Habana: CECMED; 2020 [acceso: 31/1/2021] Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_actemra_sc.pdf
- 39.** Thaís Jeronimo I, Tatiana Aragão F, Vera Lúcia Edais P. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2018 [acceso: 8/2/2021]; 34(12): e00010918. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018001205003&lng=en. Epub Nov 29, 2018. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00010918>.
- 40.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del->

[covid%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/#headingTwo1](https://www.retel.org.ar/covid%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/#headingTwo1)

41. [National Institutes of Health](#). Characteristics of Immune-Based Therapy Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. [Internet]. [National Institutes of Health](#); 2020. [acceso: 8/2/2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-3b/>
42. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl AcadSci U S A. 2020 May 19; 117(20):10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32350134; PMCID: PMC7245089.
43. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 p. 2. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf

Recibido: 10/02/2021

Aceptado: 12/02/2021

Disponible en Retel / nº64 [Enero 21 -]

URL: <https://www.sertox.com.ar/es/plasma-hiperinmune-y-anticuerpos-monoclonales-en-el-tratamiento-de-la-covid-19-aspectos-farmacologicos-y-toxicologicos/>