

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA EL TRATAMIENTO DEL COVID-19

MONOCLONAL ANTIBODIES FOR COVID-19 TREATMENT

Arce Rodríguez, Noelia¹; Bermúdez Vargas, Christopher²; Gamboa Campos, Gerson³; Martínez Vargas, Ernesto⁴; Molina Orlich, María José⁵; Tencio Villalobos, Diana⁶ y Mora Román, Juan José⁷.

¹Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6183-5891>. noelia.arcerodriguez@ucr.ac.cr

²Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9044-569X>. christopher.bermudez@ucr.ac.cr

³Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-2063>. gerson.gamboa@ucr.ac.cr

⁴Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5459-7370>. ernesto.martinez@ucr.ac.cr

⁵Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8039-3315>. maria.molinaorlich@ucr.ac.cr

⁶Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2727-3186>. diana.tencio@ucr.ac.cr

⁷Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-3025>. juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

RESUMEN: El COVID-19 es una enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2. Con el aumento explosivo de casos confirmados, la Organización Mundial de la Salud declaró este brote como emergencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y como pandemia el 11 de marzo de ese mismo año. Desde ese momento, se han llevado a cabo investigaciones para hallar medicamentos contra este patógeno. Un ejemplo son los anticuerpos monoclonales, una herramienta poderosa para tratar una amplia gama de condiciones, tales como: cáncer, enfermedades autoinmunes, neuronales, infecciosas y metabólicas. En poco tiempo, algunos mostraron resultados alentadores en el mejoramiento de los síntomas clínicos de pacientes con dicha patología. Unos actúan de manera directa contra el virus y otros mediante mecanismos farmacológicos asociados a su fisiopatología. Su utilización representa una alternativa para reducir hospitalizaciones y muertes por la infección. Actualmente existe uno con aprobación completa (casirivimab e imdevimab, se administran en conjunto) y tres aprobados para uso de emergencia (bamlanivimab más

etesevimab, se administran en conjunto; sotrovimab y tocilizumab) por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Sin embargo, es indispensable el desarrollo de más estudios clínicos para evidenciar su eficacia y su seguridad en diversas poblaciones, así como el estudio de nuevas moléculas.

Palabras clave: COVID-19, Organización Mundial de la Salud, farmacoterapia, anticuerpos monoclonales, ensayos clínicos. **Fuente:** DeCS, BIREME.

Recibido: 17 Enero 2022. Aceptado: 23 Febrero 2022. Publicado: 20 Abril 2022.

DOI: <https://doi.org/10.15517/RMUCRV1611.50850>

ABSTRACT: COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus. With the explosive increase in confirmed cases, the World Health Organization declared this outbreak as a public health emergency of international concern on January 30, 2020, and as a pandemic on March 11 of that same year. Since then, research has been conducted to find valuable drugs against this pathogen. An example is monoclonal antibodies, a powerful tool for treating various conditions like cancer, cancer, autoimmune, neuronal, infectious, and metabolic diseases. In a short time, some showed encouraging results in improving patients' clinical symptoms with this pathology. Various act directly against the virus and others through pharmacological mechanisms associated with its pathophysiology. Its use represents an alternative to reduce hospitalizations and deaths from the infection. There is currently one fully approved (casirivimab and imdevimab, administered together) and three approved for emergency use (bamlanivimab plus etesevimab, administered together; sotrovimab, and tocilizumab) by the US Food and Drug Administration. However, the development of more clinical studies is essential to demonstrate its efficacy and safety in various populations and the study of new molecules.

Key words: COVID-19, World Health Organization, pharmacotherapy, monoclonal antibodies, clinical trials. **Source:** DeCS, BIREME.

GLOSARIO

ACE2: enzima convertidora de la angiotensina 2.

AST: aspartato aminotransferasa.

CAR-T: linfocito T con receptor de antígeno quimérico.

CD3+: linfocitos T totales.

CD4+: linfocitos T cooperadores.

CD8+: linfocitos T citotóxicos.

CDR: región determinante de complementariedad.

CoV: coronavirus.

ELISA: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

Fab: fragmento de unión a antígeno.

Fc: fragmento cristalizante.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

GM-CSF: factor estimulante de colonias de

macrófagos y granulocitos.

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

ICTV: Comité Internacional de Taxonomía de Virus.

LDH: lactato deshidrogenasa.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

LFA: ensayo de flujo lateral.

Ig: inmunoglobulina.

IL: interleucina.

MOD: síndrome de disfunción orgánica múltiple.

NEWS2: Puntuación Nacional de Alerta Temprana 2.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

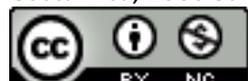
PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PD-1: proteína de muerte celular programada 1.

RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ROS: especies reactivas de oxígeno.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con



transcriptasa reversa.

SARS: síndrome respiratorio agudo severo.

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

SNC: sistema nervioso central.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 apareció un grupo de neumonía con etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en China. Muchos de los pacientes iniciales visitaron un mercado local de mariscos en el que se vendían otras especies silvestres **(1)**. El posterior aislamiento del virus en los pacientes humanos y los análisis moleculares mostraron que el patógeno era un nuevo coronavirus (CoV), causante de la enfermedad COVID-19, así bautizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Posteriormente, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés) lo designó como SARS-CoV-2 **(1, 2)**.

Este nuevo CoV es ahora el sétimo miembro de la familia *Coronaviridae* capaz de infectar a los humanos. Con el aumento explosivo de casos confirmados, la OMS declaró este brote como emergencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020 y como pandemia el 11 de marzo de ese mismo año **(1, 2, 3)**.

El 20 de febrero de 2020 había un total de 75 995 casos confirmados, incluyendo 2 239 víctimas mortales, en China (continente: 75 891; Hong Kong: 68; Macao: 10 y Taiwán: 26), y 1200 casos confirmados, incluyendo ocho decesos, fuera de esta nación en los cinco continentes **(1)**. Para el 2 de noviembre de ese mismo año, la cifra había aumentado a 46 597 299 casos a nivel mundial, con 1 201 162 muertes ocasionadas por la afección **(4)**.

Al 10 de enero de 2022, estas cifras comprendían 307 422 417 casos confirmados en el mundo, con un total de 5 490 247 decesos. Estados Unidos era el país con más casos confirmados (60 090 637),

seguido de India (35 707 727) y Reino Unido (14 563 773). En Costa Rica, se habían confirmado 584 547 casos y 7 372 muertes a causa del virus **(5)**.

En cuanto a las formas de contagio, las vías de transmisión son gotas de secreciones respiratorias producidas cuando una persona estornuda, tose o habla, por pasarse las manos por diversas partes del cuerpo (boca, nariz u ojos) y por contacto persona a persona a través de fomites. En este sentido, diferentes investigaciones reconocen su potencial de propagación mediante microgotas en aerosol, las cuales son lo suficientemente pequeñas como para permanecer suspendidas en el aire. Lo anterior supone un riesgo de exposición a distancias mayores de uno a dos metros, respecto a un individuo infectado (aunque parecen no viajar más de dos metros). Este problema es especialmente grave en ambientes cerrados con muchas personas y con una ventilación inadecuada **(2, 6)**.

Igualmente, se han propuesto otras posibles vías de transmisión. Estas son la vertical (materno-fetal), la fecal-oral y la lactancia materna. No obstante, para ellas no existe evidencia científica concluyente **(2)**.

Con respecto al tratamiento contra el COVID-19, se busca evitar la entrada del virus a la célula **(7)**. Uno de los medicamentos que hasta el momento presenta una alta expectativa para su uso contra este patógeno es el remdesivir. Se han presentado una serie de estudios sobre su utilización, los cuales mencionan una mejoría clínica, un menor tiempo de recuperación y una ligera disminución en la estancia hospitalaria **(8, 9)**.

Adicionalmente, se ha tratado a pacientes internados con productos de síntesis química, como la cloroquina y la hidroxicloroquina. La cloroquina es un potente inhibidor de los coronavirus. En adición, disminuye el desarrollo de citoquinas proinflamatorias y estimula a los linfocitos T citotóxicas (CD8+), capaces de actuar en contra de este virus **(10)**.



Por otra parte, se han estudiado fármacos de origen biotecnológico (11). Un ejemplo de ello son los anticuerpos monoclonales. Son proteínas de globulina o inmunoglobulinas (Ig) diseñadas para reaccionar de forma específica contra un determinado antígeno que produjo el estímulo para su generación. Representan gran importancia para el sistema inmune, ya que pueden actuar mediante diversos mecanismos, generando protección ante distintos patógenos. Se comportan similar a los anticuerpos producidos por las células plasmáticas: responden al estímulo de los antígenos, se unen a ellos y los señalan para que posteriormente sean eliminados por las células inmunes (12, 13).

METODOLOGÍA

La metodología empleada se basó en una revisión bibliográfica de las bases de datos Google Académico, PubMed, Clinical Trials, ScienceDirect, Scielo y ClinicalKey, a partir de las siguientes palabras clave: anticuerpos monoclonales, infecciones por coronavirus y estudio clínico. La búsqueda se realizó en inglés y en español en un rango temporal de 2010 a 2021. Los criterios de elegibilidad comprendieron estudios que describieran la patología del COVID-19, así como las generalidades, la historia, la producción y el uso de los anticuerpos monoclonales contra esta enfermedad. Se encontraron 75 referencias bibliográficas (artículos originales, investigaciones bibliográficas y páginas de Internet), las cuales se incluyeron en esta investigación.

FISIOPATOLOGÍA DEL COVID-19

De toda la información que existe hasta el momento, se ha observado que la infección por SARS-CoV-2 puede variar desde una no sintomática a una respiratoria con fiebre alta y tos no productiva. Además, está acompañada de una alta tasa de transmisión entre las personas, condiciones pulmonares severas y tasas de mortalidad relevantes. Un estudio con 41 pacientes con COVID-19 demostró que la mayoría de los infectados presentaron síntomas clínicamente leves, mientras que una minoría empeoró progresivamente y murió por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y síndrome de disfunción orgánica múltiple (MOD, por sus siglas en inglés) (15). Los modos de transmisión del virus con sus respectivos porcentajes se aprecian en la Tabla No. 1 (ver Tabla No. 1).

El SARS-CoV-2 codifica para cuatro proteínas estructurales principales: la espícula (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N). En lo que respecta a la de la espícula, se divide en dos subunidades (S1 y S2) encargadas de unir e invadir a la célula huésped. Los anticuerpos monoclonales que actúan contra ella presentan una ventaja clínica para tratar la infección (14).

Por ende, el objetivo de la presente investigación es exponer la funcionalidad de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del COVID-19.

Tabla No. 1. Porcentaje de transmisión del COVID-19 de acuerdo a la causa (16)

Causa	Porcentaje de transmisión (%)
Persona presintomática	47
Persona sintomática	38
Contacto de las manos con superficies contaminadas y luego con la cara	10
Persona asintomática	6

Se cree que la infecciosidad es más alta entre 24 y 48 horas antes del inicio de los síntomas y que siete días después de su comienzo hay muy pocas posibilidades de que se transmita el virus (16). Las

fases asociadas se describen a continuación.

Fase inicial

La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la



enfermedad. Para la mayoría de individuos implica un período de incubación asociado con síntomas leves y, a menudo, inespecíficos (malestar general, fiebre y tos seca). Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece su residencia en el huésped, especialmente en el sistema respiratorio. Se une a las células mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés), ampliamente presente en los pulmones de los humanos, así como en el epitelio del intestino delgado y el endotelio vascular (17).

El papel principal de la ACE2 es la degradación de la angiotensina II, la cual se produce por el sistema clásico renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés). Está localizada en la superficie de las células de riñón, endoteliales cardíacas, epiteliales alveolares tipo 2, endoteliales arteriales y venosas, músculo liso arterial, enterocitos del intestino delgado y corteza cerebral, entre otras (18).

Esta degradación produce angiotensina 1-7, que posee efectos antiinflamatorios, y reduce el daño pulmonar y el edema. En el momento que el virus se une a su receptor ACE2, impide su correcto funcionamiento. Esto disminuye la degradación de angiotensina II y se produce así un desbalance en el RAAS. La angiotensina II posee propiedades vasoconstrictoras e inflamatorias y, al aumentar su concentración, se aprecian efectos negativos a nivel pulmonar, renal y cardiovascular, lo que contribuye a la lesión pulmonar generada por el agente infeccioso. Todos estos efectos incrementan si se sufre de alguna patología preexistente como diabetes mellitus, hipertensión o afección pulmonar, en las cuales se desarrolla un RAAS desregulado (19). Debido a que la forma principal de contagio es la transmisión por vía aérea y a la afinidad por los receptores pulmonares de la ACE2, se suelen desarrollar síntomas respiratorios y sistémicos leves (17).

Una vez que el material genético viral se encuentra dentro de las células utiliza la maquinaria celular para hacer numerosas copias y, así, invade cada vez más. El período promedio de incubación (tiempo entre la infección y la aparición de los

síntomas) es de 5,2 días, pero, en algunos casos, puede llegar a los 14 días. Si un paciente permanece asintomático 14 días después de la exposición, es poco probable que desarrolle síntomas, razón por la cual se ha solicitado que aquellos con posibilidad de contagio se mantengan en cuarentena por dicho período (16).

Como se mencionó anteriormente, en la mayoría de personas, se comienza con una infección leve con síntomas del tracto respiratorio superior. Sin embargo, en algunos casos, empeora e ingresa en los pulmones, causando neumonía al final de la primera semana o al comienzo de la segunda. Las células de los alvéolos terminales poseen grandes cantidades de los receptores ACE2. Por eso, a medida que el virus ingresa, se desarrolla tal condición (16).

Como complemento, los glóbulos blancos liberan quimiocinas para eliminar las células infectadas. Esto incrementa su cantidad hasta formar una tormenta de citoquinas descontrolada, que está involucrada en la exacerbación de los síntomas (16, 20). Dicha respuesta es una reacción inmune grave, en la que el cuerpo libera muy rápido demasiadas citoquinas en la sangre y de forma no controlada; esto puede conducir a una insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte (20, 21). La consecuencia de esto es la presencia de pus, lo que interfiere con la capacidad de los pulmones para transferir oxígeno a la sangre y extraer el dióxido de carbono (CO₂). Debido a ello, empeora la tos y la fiebre, y se tiene respiración rápida y superficial. En este punto, la mayoría de los pacientes necesitan ser hospitalizados para brindarles una observación constante y que se les aplique terapia con oxígeno o inclusive intubación (16).

Fase clínica

A medida que evoluciona, se va manifestando un empeoramiento progresivo, no limitado al tracto respiratorio, ya que el SARS-CoV-2 puede invadir el sistema nervioso central (SNC) y causar varias manifestaciones neurológicas. Las más leves incluyen fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, mareos, pérdida del olfato, mientras



que las de mayor severidad conllevan a enfermedades cerebrovasculares agudas, encefalopatía, polineuropatía aguda y lesiones intracraneales, entre otras. Aún queda por determinar si estas características son una consecuencia indirecta e inespecífica de la enfermedad pulmonar, de un estado inflamatorio generalizado en el SNC, o bien si son producto de un daño neuronal directo relacionado con el virus (22).

Esta fase pulmonar se divide en dos etapas: el estadio IIA (la persona presenta neumonía sin hipoxia) y el estadio IIB (sí presenta neumonía con hipoxia). Este es el momento en que los pacientes podrían requerir hospitalización y suplementos de oxígeno. Los estudios en China y Estados Unidos sugieren que la mayoría de individuos ingresan al hospital aproximadamente una semana después de que comienzan estos síntomas. Asimismo, se puede progresar rápidamente a la fase hiperinflamatoria, donde la infección se desencadena (16).

Cuando un virus se replica y prolifera en los neumocitos provoca un exudado inflamatorio alveolar e intersticial difuso, así como la formación de membranas, conduciendo a trastornos de intercambio gaseoso alveolar y causando hipoxia en el SNC. Como consecuencia, se incrementa el metabolismo anaeróbico en las células cerebrales, induciendo edema celular e intersticial, obstruyendo el flujo sanguíneo cerebral y generando problemas de isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral (23).

En su mayoría, el daño pulmonar se debe a la respuesta inmune provocada contra el virus. La respuesta innata a la infección de las células epiteliales alveolares conlleva a su muerte por apoptosis y a la activación de los macrófagos alveolares. Tales células secretan citoquinas y quimiocinas proinflamatorias como interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α , por sus siglas en inglés). Estos cambios están relacionados con la activación de las células endoteliales vasculares y el reclutamiento de neutrófilos altamente tóxicos, así como de

plaquetas inflamatorias en el espacio alveolar. Las células endoteliales vasculares activadas son otra fuente de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que contribuyen con el desarrollo de coagulopatía, sepsis sistémica, tormenta de citoquinas y SDRA. Igualmente, las plaquetas activadas producen citoquinas proinflamatorias y ROS, exacerbando las respuestas inflamatorias pulmonares mediadas por neutrófilos. También contribuyen a la sepsis sistémica (24).

En cuanto al SDRA, puede observarse daño alveolar en el pulmón, lo que confirma lo descrito anteriormente. Este síndrome comienza con la formación de membranas hialinas (constituidas de fibrina, restos celulares, glóbulos rojos, neutrófilos y macrófagos) en los alvéolos en la etapa aguda, con el posterior ensanchamiento por edema y la proliferación de fibroblastos. A medida que los pacientes avanzan en el curso de la enfermedad se puede generar la fibrosis pulmonar. Un estudio informó que las lesiones fibrosas pueden originarse durante la curación de la inflamación crónica pulmonar, donde los componentes celulares se ven reemplazados por tejido cicatricial (25).

Además, varias manifestaciones gastrointestinales asociadas con el COVID-19 se deben a los receptores ACE2 en las células epiteliales del estómago, así como en los intestinos delgado y grueso. Por esto, el virus causa náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Por ende, una sospecha clínica para los médicos que evalúan a pacientes con tales síntomas es que podrían ser portadores del virus, aunque no hayan demostrado síntomas respiratorios (22).

Fase de resolución

En las etapas finales de la infección, el desarrollo de SDRA está asociado con edades más avanzadas, así como con personas que presentan comorbilidades. Adicionalmente, al encontrarse en este estadio, se desarrolla neutrofilia, junto con una elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y del dímero D (3).



La LDH es una enzima citoplasmática ubicua (presente en todas las células de todos los tejidos). Se encarga de catalizar la transferencia de ion hidronio (H^+) entre el ácido pirúvico y el ácido láctico. Se libera en el plasma cuando existe una lesión tisular y es muy poco específica a un órgano. Sin embargo, en este tipo de situaciones, concentraciones plasmáticas elevadas pueden ser causa de un proceso de lisis celular de origen cardíaco, muscular, hepático, pulmonar, renal o digestivo. Por ende, la determinación de sus valores permite orientar, así como valorar el avance de la enfermedad en el organismo **(26)**.

En cuanto al dímero D, es un producto de degradación de la fibrina que surge de la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina, la reticulación de la fibrina por el factor XIII activado y la degradación de la fibrina por la plasmina. Valores superiores a $1 \mu\text{g/mL}$ se han asociado a una mayor gravedad, progresión SDRA y mortalidad en pacientes **(3, 27)**.

La infección por SARS-CoV-2 produce un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, aumentando los niveles del dímero D en los pacientes. Tal escenario es explicado principalmente por una excesiva activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, con la posterior formación de depósitos de fibrina intraalveolares, como respuesta para prevenir el daño alveolar difuso y evitar el escape del agente infeccioso a la circulación **(27)**. Asimismo, se encuentra un mayor conteo linfocitario, principalmente, el de $CD3^+$ (linfocitos T totales) y $CD4^+$ (linfocitos T cooperadores). Además, hay elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), la pre albúmina, la creatinina, la glucosa, el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad, por sus siglas en inglés), la ferritina sérica y el tiempo de protrombina **(3)**.

Como complemento, el SARS-CoV-2 puede propiciar en los pacientes con una condición grave un daño renal agudo. Dicho deterioro está directamente asociado con la elevación de la creatinina sérica, sin importar que el valor de la misma haya sido normal al inicio del cuadro clínico

(28).

Cabe señalar que la AST elevada, por ligera que sea, hace sospechar de algún daño hepático. Sin embargo, para realizar un diagnóstico adecuado no es suficiente con guiarse con este indicador; se requieren exámenes adicionales. Algo similar ocurre con la albúmina o el tiempo de protrombina, los cuales, al encontrarse en rangos anormales, únicamente permiten evaluar la gravedad del padecimiento **(29)**.

Aunado a ello, el aumento crónico de la glicemia puede comprometer las inmunidades innata y humoral del paciente, dificultando su respuesta inmune contra el virus. El patógeno es capaz de producir un daño directo al páncreas, que podría empeorar la hiperglicemia e, incluso, inducir a la aparición de diabetes en sujetos previamente no diabéticos **(30)**.

En adición, cuando se tienen enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, los valores de ferritina sérica tienden a estar altos y pueden ser preponderantes para el diagnóstico de algunas de estas. En el caso específico de la infección por COVID-19, sus concentraciones son un predictor prometedor de la mortalidad, aunque no pueden predecir de manera confiable su gravedad **(31)**.

De igual manera, es común ver una disminución del colesterol. Esta condición ha sido asociada con un incremento en la mortalidad **(32)**. Algunos hallazgos han revelado que en la pared alveolar se da un engrosamiento difuso, debido a células mononucleares y macrófagos. Estos componentes se infiltran en los espacios aéreos, los cuales se suman a la inflamación endotelial y al edema **(6)**.

Finalmente, se produce un aumento en la respuesta inmune adaptativa, promoviendo una mayor lucha y una protección del sistema inmune contra el virus. Los linfocitos T $CD4^+$ estimulan a las células B para que produzcan anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 y producen citoquinas proinflamatorias para ayudar a las células defensoras. La inmunidad humoral



contempla elementos del complemento como C3a y C5a, y anticuerpos para combatir las últimas etapas de la infección viral. En adición, los T CD8+ eliminan directamente a las células infectadas (33).

DIAGNÓSTICO

La etapa inicial para el diagnóstico incluye la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) de una muestra nasal. Es una reacción enzimática efectuada *in vitro*, con la cual se amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos (la secuencia blanco es copiada fielmente). En el caso específico del COVID-19, se utiliza la PCR con transcriptasa reversa (RT-PCR) en tiempo real, debido a que este virus contiene únicamente ARN que, a su vez, debe ser transcrito a ADN. La RT-PCR en tiempo real es un método nuclear que detecta la presencia de material genético específico de patógenos, con la ayuda de marcadores especiales como los colorantes fluorescentes. Cuando se menciona que es en tiempo real significa que es posible observar los resultados de la prueba de forma casi inmediata (34, 35).

Adicionalmente, se cuenta con pruebas de suero para detectar IgG e IgM de SARS-CoV-2. Actualmente hay dos formas principales de investigarlas: en primer lugar, mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) y, en segundo lugar, mediante el ensayo de flujo lateral (LFA, por sus siglas en inglés) (36).

El ELISA consiste en la inmovilización de un antígeno que sea reconocido por los anticuerpos en una fase sólida. En la muestra, los anticuerpos interactúan con el sistema anticuerpo-antígeno, que se puede visualizar mediante enzimas. Estas indican si se ha producido interacción o no, por medio de un cambio de color (37).

Por su parte, el LFA también se basa en la reacción antígeno-anticuerpo, pero con tiras reactivas inmunocromatográficas rápidas que se sumergen en la muestra. Si el anticuerpo está presente en la

muestra, aparece una línea de color en la tira reactiva después de cinco minutos (38).

Por último, hay otras pruebas como imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma completo puede revelar linfopenia y neutrofilia, sin otras anomalías significativas (17).

Aunque la vacunación es clave para prevenir las hospitalizaciones, no se puede dejar de lado que los tratamientos son cruciales para abordar las necesidades de quienes están sufriendo la enfermedad. En comparación con las vacunas en donde se busca inducir la inmunidad, los anticuerpos monoclonales permiten proporcionarla y no depende de que esta sea generada por la persona (39).

GENERALIDADES DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Un anticuerpo está constituido por dos regiones, una constante y otra variable. A su vez, se divide en cuatro cadenas polipeptídicas conformadas por dos cadenas ligeras y dos pesadas. Estas cadenas forman tres dominios estructurales: un fragmento cristizable (Fc) y dos de unión a antígeno (Fab, por sus siglas en inglés). En conjunto, se enlazan en una región conocida como "bisagra", con propiedades de flexibilidad. El dominio estructural Fab es un dímero de una cadena ligera y una cadena pesada, mientras el Fc es un dímero compuesto por dos cadenas pesadas. Por su parte, las regiones determinantes de complementariedad (CDRs, por sus siglas en inglés) son dominios hipervariables encargados de la unión de anticuerpos específicos (40-42).

Historia

En la actualidad, los anticuerpos monoclonales son una herramienta poderosa para tratar una amplia gama de patologías tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, neuronales, infecciosas y metabólicas. Es el grupo de mayor crecimiento dentro de las ciencias farmacéuticas. Para el 2018, su mercado mundial se valoró en alrededor de 115 mil millones de dólares y se



estima que para el 2025 generará 300 mil millones de dólares (43). Entre los más vendidos en el 2018 se encontraban el nivolumab y el pembrolizumab, específicos para la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). Son utilizados como tratamiento para distintos tipos de cáncer, entre ellos el melanoma (43, 44, 45). Otro de los más vendidos fue el adalimumab, usado para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante (46).

La primera licencia para uso clínico fue en 1986 (el primero obtenido con éxito fue en 1975). El muromonab-CD3 fue aprobado para la prevención del rechazo del trasplante de riñón. Desde entonces, su industria se ha expandido exponencialmente (47, 48).

Cuando se habla de ellos, se hace referencia a aquellos derivados de un solo clon de linfocito B. Son moléculas monovalentes con la particularidad de que se unen al mismo epítipo. El primero se generó mediante la técnica del hibridoma en ratones. Este procedimiento consiste en la fusión de linfocitos B del bazo del ratón, previamente inmunizados con el antígeno de interés, con una línea celular de mieloma inmortal incapaz de producir inmunoglobulinas (47).

Una ventaja de los anticuerpos monoclonales es su impacto significativo en el contexto de enfermedades infecciosas emergentes, especialmente en aquellas donde el desarrollo de vacunas se ha complicado o prolongado; ejemplo de ello es el Ébola (49).

Como resultado, su investigación para combatir el SARS-CoV-2 se intensificó, a tal punto que el proceso de desarrollo y los ensayos clínicos no tienen precedentes, debido a la velocidad con la cual se realizaron. En solo seis meses se hallaron algunos o se emplearon otros ya existentes y se consideraron en ensayos clínicos, con el consecuente mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente (49, 50).

Ahora bien, el proceso para su obtención ha

llevado un camino de evolución paulatina. Por ello, es necesario conocer los tipos obtenidos a lo largo del tiempo.

Tipos de anticuerpos monoclonales

A medida que la medicina ha avanzado, se han desarrollado estas moléculas. La primera autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) fue el muromonab, de tipo murino. Posteriormente, se aprobó el primero de origen quimérico denominado rituximab. Después fueron producidos los humanizados y, por último, los humanos (51). Todos ellos se explican a continuación.

Anticuerpos monoclonales murinos (-omab)

Son los de primera generación, debido a que con ellos inició este grupo de medicamentos. Su producción se llevó a cabo mediante la tecnología del hibridoma de Georges Kohler y César Milstein. Los hibridomas son producto de la fusión de una célula de mieloma con otra que produjera el anticuerpo necesario (célula B del bazo del ratón). Luego, se eliminaron las células que no tenían hibridación y, con ello, se obtuvo un cultivo con anticuerpos contra un antígeno en específico. Las generadas se sometieron a la evaluación de su reactividad. Posteriormente, se propagaron en el medio de cultivo. Cuando se desarrolló el cultivo correctamente, se tomó una única célula del hibridoma y se clonó en repetidas ocasiones para obtener una línea celular capaz de generar el mismo anticuerpo. Gracias a esto, se producen cuantiosas cantidades de antisuero y las células del hibridoma son almacenadas en nitrógeno líquido (41, 52, 53).

La hibridación cuenta con dos características fundamentales. En primer lugar, es uno de los procedimientos básicos para la generación de anticuerpos monoclonales contra un antígeno conocido. En segundo lugar, es usado para determinar antígenos no conocidos presentes en una mezcla, ya que los hibridomas son específicos para uno en particular (54).



Cabe destacar que se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad como efecto adverso de su uso, especialmente los murinos. La mayoría de estas reacciones son de tipo I, incluida la anafilaxis (55, 56). Implican la liberación de anticuerpos IgE que, a su vez, generan la degranulación de mastocitos, junto con la liberación de histamina y otros mediadores implicados en el proceso inflamatorio (57).

A pesar de ello, esta tecnología es la más común para el descubrimiento de aplicaciones *in vivo*. Aproximadamente, el 90 % de los aprobados por la FDA son generados con la tecnología tradicional del hibridoma y son utilizados directamente o contemplados para la elaboración de proteínas quiméricas o humanizadas (58).

Anticuerpos monoclonales quiméricos (-ximab)

A partir de los murinos, mediante ingeniería genética, se hicieron modificaciones para superar los problemas asociados a las reacciones de hipersensibilidad y a la disminución de la eficacia por la tolerancia a ellos. Entre las estrategias para solventar tales problemas está la quimerización. En ella, se cuenta con la porción Fc del anticuerpo humano, es decir, la región constante y se mantiene la región variable de origen murino. Sin embargo, no se lograron eliminar las reacciones de hipersensibilidad provocadas por estos tratamientos (41, 52, 59).

Anticuerpos monoclonales humanizados (-zumab)

Otra de las estrategias para vencer los problemas asociados a los dos tipos anteriores fue la humanización. Con ella, se consiguieron regiones variables humanas, disminuyendo la participación murina en su constitución proteica. Lo que permanece de origen murino son los aminoácidos en contacto con el antígeno (52, 60).

Anticuerpos monoclonales humanos (-umab)

Son los de última generación. El primero en ser aprobado fue adalimumab en el 2004, como tratamiento contra la artritis reumatoide. Al ser completamente humanos, la producción es más complicada, en comparación con la de murinos,

pues la inserción de la región determinante es más compleja. Su producción puede realizarse mediante tecnologías *in vitro* (despliegue de fagos y despliegue de levaduras) o animales transgénicos portadores de Igs humanas (XenoMouse, HuMab mouse y VelociMouse) (51, 52, 54, 61-64).

A pesar de ello, no se trabaja con secuencias humanas reales, porque las proteínas son expresadas por bacterias o levaduras. Por lo tanto, a pesar de que se muestra que las tecnologías de presentación de fagos y levaduras son exitosas para la correcta identificación de anticuerpos, generados a partir de genes humanos, estas pueden no ser óptimas (65).

Con respecto a la tecnología actual de producción, el desarrollo y la disponibilidad de medios mejorados por procesos químicos que dirigen los resultados para que sean prometedores ha sido de gran importancia, esto aun utilizando líneas celulares antiguas. No obstante, los costos elevados y la demanda de cada clon recombinante generan que las compañías biofarmacéuticas produzcan sus propios medios para lograr un mayor provecho de sus plataformas tecnológicas de células de mamíferos (66).

Otro aspecto por resaltar es el desarrollo de medios sin suero, aunque este contribuya con el crecimiento de las células. Su composición, al no ser estandarizada y caracterizarse por ser compleja, es una fuente de variabilidad que influye en el resultado del proceso. Por ello, se recurre a hidrolizados de proteínas libres de componentes de origen animal, como derivados de trigo, levadura y soya para promover el crecimiento celular y la productividad. El inconveniente es que su composición también puede presentar variaciones, por lo que para garantizar la efectividad del proceso se prefiere la implementación de medios de composición química conocida y definida (66).

TRATAMIENTOS CONTRA COVID-19 EMPLEANDO ANTICUERPOS MONOCLONALES

A continuación, se presentan aquellos producidos



contra esta patología. Para ello, se han dividido en los aprobados para ser comercializados por parte de la FDA (autoridad reguladora estricta) y los que se encuentran en investigación clínica.

Anticuerpos monoclonales aprobados

Casirivimab e imdevimab (REGN-COV2)

Inicialmente, se evaluó un conjunto grande y heterogéneo de anticuerpos humanos obtenidos de ratones modificados genéticamente y células B de pacientes convalecientes. Esta estrategia permitió una amplia detección de reordenamientos presentes en anticuerpos monoclonales neutralizantes del virus, con la consecuente selección de las dos mejores opciones, debido a su efecto sinérgico (67). La combinación de casirivimab e imdevimab, ambos de tipo IgG1 humano recombinante, tiene autorización completa de la FDA para el tratamiento del COVID-19 en pacientes con un cuadro leve a moderado con riesgo de progresar a un estado de gravedad (68, 69).

Fueron diseñados por la empresa Regeneron Pharmaceuticals, localizada en los Estados Unidos (70). En agosto de 2020, esta compañía y Roche llegaron a un acuerdo para desarrollarlos, fabricarlos y distribuirlos a nivel mundial. Regeneron Pharmaceuticals se encarga de hacerlo en los Estados Unidos y Roche en el resto del mundo (71). Su mecanismo principal se basa en unirse a epítomos no superpuestos de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, impidiendo su unión al receptor ACE2 del ser humano (72).

Se ha establecido una dosis general recomendada de 1200 mg de ambos por infusión única intravenosa, tanto para adultos como para niños. Sin embargo, al aplicar este tratamiento tipo cóctel (ambos en combinación), en algunos estudios se ha excluido a pacientes hospitalizados por esta enfermedad y que requieren terapia con oxígeno, como consecuencia de ella, o bien porque presentan otra patología concomitante. Hallazgos anteriores indican beneficios limitados en quienes han desarrollado enfermedad severa (72). Aun así, las investigaciones clínicas de REGN-COV2 no

cesan y se sigue demostrando, cada vez más, su eficacia y su seguridad.

Por ejemplo, en un estudio de pacientes no hospitalizados que recibieron el cóctel se demostró la reducción de la carga viral y, por ende, la disminución del tiempo necesario para aliviar los síntomas relacionados con la infección. Además, su empleo ha logrado disminuir hasta diez veces más la carga viral en comparación con el placebo. Según lo anterior, al reducir la carga viral y, consecuentemente, la sintomatología, se aprecia un beneficio referente a una menor necesidad de atención médica (67).

Adicionalmente, un estudio determinó la seguridad y la eficacia de la combinación en pacientes receptores de trasplante de riñón diagnosticados con COVID-19. Se encontró una gran tolerancia a la misma, hasta el punto de no requerir asistencia respiratoria mecánica, ni traslado a unidad de cuidados intensivos en ningún momento (73).

Asimismo, se identificó un ensayo en fase 3 completado. Este busca evaluar la eficacia y la seguridad en la prevención de la afección, tanto en adultos como en adolescentes sanos que tienen contacto doméstico con personas infectadas (74). Es decir, se ha dirigido el uso de esta combinación no solamente como tratamiento inmediato para individuos con el SARS-CoV-2, sino también como alternativa profiláctica.

Bamlanivimab más etesevimab

Bamlanivimab fue desarrollado por la empresa Eli Lilly, después de su descubrimiento por AbCellera Biologics y el Centro de Investigación de Vacunas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. En cuanto a etesevimab se produjo con la colaboración de Eli Lilly, Junshi Biosciences y el Instituto de Microbiología de la Academia de Ciencias de China (75). Son anticuerpos monoclonales humanos de tipo IgG1 humano. Su mecanismo de acción actúa sobre la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, pero, a diferencia del REGN-COV2, se unen a epítomos superpuestos (76).



La evidencia científica ha demostrado su seguridad y su eficacia, al punto de tener autorización de emergencia por la FDA, para el empleo preventivo en adultos y niños (mayores de 12 años), posterior a la exposición al COVID-19, con un alto riesgo de progresión a un estado severo. En adición, cuenta con permiso para el tratamiento de pacientes de esta misma población con un cuadro leve a moderado y con alto riesgo de su progresión a un padecimiento severo (77).

En un ensayo aleatorizado fase 3, en el que se comparó un grupo al cual se le administró bamlanivimab más etesevimab con otro que recibió placebo, se evidenciaron diferencias considerables. Así, en aquel en el que se recibieron los fármacos no se produjeron muertes; mientras que en el otro grupo se registraron diez, nueve de las cuales fueron asignadas por los investigadores a causas asociadas al COVID-19. De la misma manera, hubo una clara reducción de hospitalizaciones con el cóctel de anticuerpos usado (75).

Asimismo, se identificaron cuatro ensayos clínicos llevados a cabo en este momento. Se resalta uno de fase 3 (78). Los resultados no están completos, pues únicamente se tiene la información del bamlanivimab en comparación con el placebo. A pesar de ello, el uso de este anticuerpo como monoterapia mostró una reducción en la incidencia de la patología moderada o peor, en participantes con alta posibilidad de avanzar hacia un estadio severo (79).

Sotrovimab

Fue desarrollado por Vir Biotechnology y GlaxoSmithKline (GSK), basado en el anticuerpo S309, identificado en un paciente convaleciente que se recuperó de un síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) en 2003 (67). Al igual que REGN-COV2 y bamlanivimab más etesevimab, es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humano, capaz de actuar sobre la proteína de la espícula (72, 80). No obstante, su principal característica radica en interactuar sobre un epítipo altamente

conservado, es decir, aunque el SARS-CoV-2 puede estar en constante evolución, se une a una sección que no suele mutar. Los otros indicados anteriormente tienen una interacción con el motivo de unión que involucra el receptor ACE2, una zona altamente mutable e inmunogénica, capaz de generar variantes (67, 81).

Según lo anterior, el sotrovimab posee la ventaja de ser efectivo, independientemente de las mutaciones que sufra el virus. En estudios *in vitro* se demostró que conserva la actividad contra las variantes identificadas en Sudáfrica (variante beta), Brasil (gamma) e India (delta) (81, 82). De hecho, es uno de los llamados “súper anticuerpos”, como consecuencia de su alta capacidad de neutralización ante virus emergentes y sus variables. Inclusive, se prevé que capture alrededor del 30 % del mercado de este grupo terapéutico en el año 2022 (82).

Adicionalmente, contiene una modificación Fc de dos aminoácidos (denominada LS) (81). Esta mutación implica la eliminación de una metionina para sustituirla con una leucina en la posición 428, y la adición de una serina por una asparagina en la posición 434 (83). Con ello, se aumenta la vida media y se mejora potencialmente la biodisponibilidad en la mucosa respiratoria, permitiendo alcanzar concentraciones terapéuticas más altas (81). Todo esto facilitaría una mayor presencia en sitios anatómicos críticos para el paciente, resultando en un medicamento más eficaz.

En cuanto a los estudios clínicos, se ha investigado en pacientes en estadio temprano que tienen alto riesgo de hospitalización (67). Desde mayo de 2021, la FDA lo autorizó para uso de emergencia en pacientes pediátricos y en adultos con sintomatología leve a moderada, que tienen alto riesgo de progresar a un estado grave (hospitalización o muerte) (84).

Por su parte, un estudio efectuado mostró clara evidencia de que una sola dosis intravenosa de 500 mg dio como resultado una reducción del riesgo



relativo de hospitalización o muerte de un 85 %. La comparación se llevó a cabo frente a placebo **(85)**. Como complemento se tenía un ensayo fase 4, pero fue suspendido, a la espera de reiniciarse con un diseño alternativo **(86)**.

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 caracterizado por ser inhibidor del receptor de la IL-6, una citoquina proinflamatoria **(87-89)**. Tiene usos principales en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis idiopática juvenil sistémica, y ha sido estudiado para otras afecciones (enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico, entre otras), pero no existen licencias para las mismas actualmente. Se diseñó con tecnología de ADN recombinante y su composición se basa en dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, las cuales poseen 12 enlaces disulfuro intracatenarios y cuatro entre cadenas **(88)**.

En cuanto a la patología en cuestión, esta genera una tormenta inflamatoria causada por monocitos y células T, que producen una alta cantidad de IL-6. La idea es frenar esta condición, contribuyendo a la mejora de la función respiratoria y a la normalización de la temperatura **(90)**.

Este ha presentado resultados positivos contra el COVID-19, más allá de estudios preclínicos. En un reporte de caso, un paciente de 68 años, quien había sido tratado con hidroxiquina y lenzilumab, continuó desarrollando hipoxemia, por lo que se necesitó la administración de tocilizumab. En este caso, la persona (con historial de hipertensión) presentaba fiebre, tos productiva, congestión nasal, debilidad generalizada y dificultad para respirar y, posteriormente, neumonía. Al no haber mejoría con los dos primeros, se le administró este otro anticuerpo monoclonal, lo cual dio resultados favorables **(91)**.

Cabe señalar que se ha usado para tratar síndromes similares. Un ejemplo es la liberación de citoquinas al aplicar linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en

inglés) **(89)**. Estos son un tipo de inmunoterapia en donde se extraen las células T del paciente para añadirles un gen de un receptor llamado CAR mediante modificación genética. De esta manera, luego de ser administradas al paciente por infusión, son capaces de atacar a las células cancerosas **(92)**.

Los pacientes con COVID-19 de grave a crítico han mostrado una mayor ventaja de supervivencia junto con menor necesidad de ventilación invasiva si se les administra tocilizumab. Tienen una respuesta rápida de resolución dentro de las 24 a 72 horas luego de su administración. Por esta razón, en la actualidad, se encuentra en reclutamiento un estudio fase 2, en donde se hipotetizó que una dosis más baja que la establecida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la FDA (8 mg/kg), y que la dosis estándar (400 mg) puede ser efectiva en pacientes con neumonitis e hiperinflamación originada por el COVID-19 **(93)**.

También se cuenta con un estudio clínico fase 2 en pacientes con neumonía COVID-19, el cual fue completado con 495 participantes. El objetivo fue evaluar la efectividad del medicamento por vía intravenosa en personas hospitalizadas o admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, y respaldar las investigaciones previas o en curso **(94)**.

En la actualidad, está autorizada por la FDA para el uso de emergencia en personas adultas y pediátricas hospitalizadas por COVID-19 que reciben corticosteroides sistémicos y necesitan ventilación invasiva o no invasiva, oxígeno suplementario u oxigenación por membrana extracorpórea. Sin embargo, aún no se puede emplear en pacientes ambulatorios diagnosticados con COVID-19 **(95)** y su investigación continúa en desarrollo.

Anticuerpos monoclonales en fase de investigación

Ravulizumab

El ravulizumab es una proteína inhibidora de la



unidad del complemento C5. Se une específicamente y con alta afinidad a ella, impidiendo la formación del complejo terminal C5b-9 y, por ende, la lisis celular. Sus usos principales se han asociado al tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) **(96)**. Es de acción prolongada y la FDA lo ha aprobado para las enfermedades descritas **(97)**. Incluso, es comercializado en el Reino Unido para HPN **(98)**.

En el caso del COVID-19, se ha apreciado una sobreactivación y una amplificación del complemento terminal, representando un factor clave en sus manifestaciones clínicas **(99)**. En un reporte de caso, el ravulizumab se administró de forma intravenosa a un paciente diagnosticado con SARS-CoV-2 y HPN, quien presentaba una hemólisis aguda. El resultado fue una mejoría en su cuadro clínico luego de dicho tratamiento **(100)**. Esto se debe a que cuando se sobreactiva el complemento por la infección ocasionada por este virus, pasa a tener un rol aún más significativo en la patogénesis **(101)**. Por ello, forma parte de la lista de las moléculas en investigación.

Aunado a lo anterior, se ha querido evaluar su eficacia, debido a que el SARS-CoV-2 es caracterizado por producir una respuesta inmune masiva en personas que desarrollan complicaciones graves, luego de que logra evadir el sistema inmune en las primeras 24 horas de la infección. De acuerdo a la FDA, el estudio se encuentra en fase 4. A pesar de ello, desde mayo de 2020, no ha habido actualizaciones **(98)**.

Siguiendo esta línea, se están reclutando pacientes para un estudio fase 3. En dicha indagación se evaluará su uso para población con condición de COVID-19 y lesión renal aguda inducida por este patógeno y como consecuencia de una microangiopatía trombótica. El anticuerpo podría mejorar esta lesión, lo que disminuiría el tiempo en hospitalización y mejoraría la supervivencia general. La última actualización fue en enero de 2021 **(97)**.

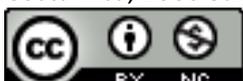
Leronlimab (PRO-140)

Es una proteína IgG4 humanizada, la cual bloquea el receptor de quimiocinas CCR5 **(102, 103)**. Este receptor se expresa de manera predominante en linfocitos T, aunque está presente en otras células del sistema inmune tales como macrófagos, eosinófilos y células dendríticas. Su función es mediar la quimiotaxis en respuesta a ligandos afines, siendo esenciales para el reclutamiento celular a los sitios de inflamación **(103)**. De esta forma, impide la liberación de citoquinas proinflamatorias y que las células T migren al sitio de infección **(102)**. Dado que la patogénesis del COVID-19 implica un exceso de células inmunes a nivel pulmonar, la inhibición del CCR5 puede prevenir el tráfico de leucocitos proinflamatorios y amortiguar la activación inmune patogénica **(103)**.

Su investigación para el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) ha mostrado resultados satisfactorios. Tal situación incentivó su estudio para el SARS-CoV-2, lo que lo hizo el único con incremento significativo en la Puntuación Nacional de Alerta Temprana 2 (NEWS2, por sus siglas en inglés) para pacientes leves a moderados **(102)**. Se trata de un sistema de ponderación basado en parámetros clínicos como, por ejemplo, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, temperatura, saturación de oxígeno y nivel de conciencia, entre otros, en personas diagnosticadas con dicha patología, para identificar aquellas que necesitan una atención clínica inmediata **(104)**.

Diversas investigaciones han demostrado que individuos en estado de grave a crítico poseen ligandos del CCR5 en niveles significativamente elevados **(105)**. Se ha apreciado que quienes poseen el CCR5 no funcional, debido a una variante del gen CCR5-Δ32, tienen una posibilidad menor de sufrir una afección grave por el correspondiente patógeno **(106)**.

Con base en lo anterior, en Estados Unidos se encuentra una investigación activa aleatorizada fase 2 para evaluar su eficacia y su seguridad. Se está ejecutando con 86 participantes, en donde se inyectan de forma subcutánea dosis semanales del



anticuerpo o del placebo, para su posterior seguimiento. La medida principal del estudio es evaluar el cuadro clínico, en cuanto a síntomas como fiebre, mialgia, tos y disnea. Otros aspectos secundarios en la evaluación son el cambio en la saturación de oxígeno (SpO₂), y variaciones en el recuento de linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+. La última actualización fue en setiembre de 2021 **(107)**.

Por su parte, en Brasil un estudio en fase 3 evaluará el mismo anticuerpo, pero en pacientes hospitalizados en estado crítico, con neumonía y con necesidad de ventilación mecánica u oxigenación extracorpórea, lo cual es una terapia complementaria al estándar de atención institucional. Los pacientes recibirán hasta cuatro dosis de 700 mg de PRO-140 o de placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos, una vez a la semana, por cuatro semanas **(103)**.

Finalmente, en este mismo país, se planea llevar a cabo un estudio fase 3 para pacientes que no requieran ventilación, ni oxigenación extracorpórea, administrando hasta cuatro dosis de PRO-140 (700 mg seguido de 325 mg semanal) o de placebo por vía subcutánea y por un período de cuatro semanas. Los pacientes se estudiarán a diario hasta el día 28 de hospitalización; se evaluará el estado clínico y la ocurrencia de eventos adversos. Serán 612 participantes y se espera que la finalización sea en febrero de 2022 **(108)**.

Lenzilumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 que actúa contra el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés). Cuando se une a este logra neutralizarlo, impidiendo la unión a su receptor y evitando la respectiva señalización **(109)**. Inicialmente, su investigación se enfocó en el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (exhibe hipersensibilidad dependiente del GM-CSF). La molécula ha mostrado actividad efectiva en ensayos preclínicos y clínicos contra dicha patología **(110)**.

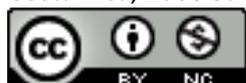
En cuanto a la enfermedad del COVID-19, es caracterizada por presentar altos niveles de GM-CSF en comparación con controles sanos, lo cual es parte fundamental de su gravedad. Por esta razón, su investigación se ha centrado en personas diagnosticadas con neumonía severa, debido a este patógeno **(111)**.

En un estudio, se trataron pacientes hospitalizados por neumonía, a los cuales se les administró 600 mg de forma intravenosa en tres dosis, para evaluar la eficacia y la seguridad luego de dicha administración. Comparando los individuos tratados con los no tratados, hubo un tiempo de mejoría más corto para los que recibieron el anticuerpo, junto con una reducción significativa del SDRA y, dos días después del tratamiento, disminuyeron las células mieloides inflamatorias. Asimismo, no hubo efectos secundarios asociados a su administración. Por ello, el lenzilumab posee resultados satisfactorios cuando se trata de pacientes con niveles altos del GM-CSF **(112)**.

En algunas ocasiones es combinado con tocilizumab. No obstante, en ciertas investigaciones se ha observado la superioridad de este último en cuanto al manejo del síndrome mediado por citoquinas **(91)**.

Como complemento, se encontraron distintos ensayos relacionados con él. En una investigación aleatorizada de fase 3 se desea conocer la eficacia y la seguridad del anticuerpo en combinación con el estándar de cuidado para el alivio del síndrome de liberación de citoquinas y la no utilización de un ventilador en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 grave o crítica. Para ello, se cuenta con 520 pacientes, en donde el placebo y el lenzilumab se administran por infusión intravenosa. El estudio se encuentra activo **(113)**.

Los otros dos están en período de reclutamiento, por lo cual no hay resultados disponibles. Uno es fase 3 para la prevención y el tratamiento del COVID-19 en población con cáncer **(114)**, mientras que el otro es fase 2 y su objetivo pretende la identificación de tratamientos con avances clínicos



significativos (115).

Sarilumab

Es un medicamento aprobado en países como Estados Unidos y Japón para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a severa (116). Esta se caracteriza por la discapacidad articular progresiva y la alta morbilidad. Luego del uso exitoso del tocilizumab, se fomentó la consideración de otros fármacos contra la vía IL-6. El sarilumab es un IgG1 humano que se une con alta afinidad a la IL-6Rα soluble y unida a la membrana, interfiriendo con la vía inflamatoria mediada por la IL-6 cis y trans (117).

En cuanto a los estudios clínicos, en España se efectuó un ensayo de fase 2 aleatorizado monocéntrico para evaluar una dosis única de sarilumab por vía subcutánea (dos inyecciones de 200 mg) en 30 pacientes mayores de 18 años hospitalizados por el padecimiento, con una condición moderada a grave temprana. Para la determinación del resultado se dispuso de una escala de 1 a 7, verificando los requerimientos de

hospitalización, ventilación, oxígeno suplementario y atención médica continua, entre otros aspectos. El estudio está completado, pero no hay resultados disponibles todavía (118).

Adicionalmente, se llevó a cabo otro de fase 2 y 3. El objetivo de la fase 2 fue evaluar su efectividad en dosis únicas o múltiples de forma intravenosa en adultos hospitalizados en cualquier rango de gravedad de la infección; mientras el de fase 3 fue el mismo, pero en quienes requerían ventilación mecánica. Contó con 1912 participantes, se finalizó el 2 de setiembre de 2021 y los resultados se publicaron el 23 de setiembre del 2021. Estos mostraron ser favorables, porque el anticuerpo redujo la necesidad de la ventilación mecánica (119).

Finalmente, en la Tabla No. 2 (ver Tabla No. 2) se aprecia el avance de los diferentes estudios clínicos.

Tabla No. 2. Cantidad de estudios clínicos realizados utilizando anticuerpos monoclonales para tratar el COVID-19 hasta noviembre de 2021, según tipo de estudio (120)

Anticuerpo monoclonal	Total de estudios	Fase											
		1			2			3			4		
		R	A	C	R	A	C	R	A	C	R	A	C
Casirivimab e imdevimab	13	0	0	1	5	0	2	4	0	1	0	0	0
Bamlanivimab más etesevimab	4	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0
Sotrovimab	5	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Tocilizumab	48	0	0	0	9	6	9	5	3	12	3	0	1
Ravulizumab	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Leronlimab	5	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0
Lenzilumab	3	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
Sarilumab	16	2	0	0	2	2	5	0	1	3	1	0	0

Simbología: R: en reclutamiento; A: activo; C: completado.

El tocilizumab es el anticuerpo monoclonal con mayor cantidad de investigaciones, específicamente en fase 3, mientras que el ravulizumab tiene la menor cantidad. Varios están avanzados, mientras que otros en fases tempranas.

Son pocos los que se encuentran en fase 4; resalta nuevamente al tocilizumab. Como corolario, se muestra el desarrollo de más estudios clínicos para el sarilumab, el casirivimab e imdevimab y el bamlanivimab más etesevimab (120).



CONCLUSIONES

Como consecuencia de la pandemia actual que enfrenta el mundo, se ha estudiado la efectividad y la seguridad de tratamientos de síntesis química y de origen biotecnológico contra el SARS-CoV-2. En cuanto a este último grupo, el desarrollo de anticuerpos monoclonales ha sido de gran importancia. Dichas moléculas actúan contra la proteína de la espícula, con el consecuente impedimento de la entrada del material genético viral, o bien mediante mecanismos farmacológicos asociados a su fisiopatología.

En la actualidad, existe uno con aprobación completa (casirivimab e imdevimab, se administran en conjunto) y tres aprobados para uso de emergencia (bamlanivimab más etesevimab, se administran en conjunto; sotrovimab y tocilizumab) por parte de la FDA. Además, otros se encuentran en distintas fases de investigación.

Ante este panorama, se requiere de un fuerte compromiso de parte de los diferentes grupos de trabajo para continuar con las investigaciones y, así, evidenciar su utilidad en diversas poblaciones y aumentar las opciones farmacoterapéuticas. El propósito es disminuir las hospitalizaciones y las muertes asociadas al COVID-19, una enfermedad que continúa afectando a la población mundial.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica de la sede Rodrigo Facio en la ciudad de San José, Costa Rica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

En esta publicación no se presentaron conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med*. 2020 May;26(5):483-495.
2. Guzmán G, Domínguez AD, Álvarez S, Meneses DM. COVID-19: fisiopatología y propuestas terapéuticas en investigación

- clínica. *Rev Cen Investig Univ Salle*. 2020 Set;14(53):133-158.
3. Alves AL, Quispe AA, Ávila A, Valdivia A, Chino JM, Vera O. Breve historia y fisiopatología del covid-19. *Cuad Hosp Clin*. 2020;61(1):77-86.
4. Salgado S, Maiso A, González F. Epidemiología y fisiopatología de la COVID-19. *Rev Patol Respir*. 2020 Dic;23(Supl 3):246-250.
5. John Hopkins University of Medicine. COVID-19 Dashboard; 2022. Consultado: el 10 de enero de 2022. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
6. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro Clínico del COVID-19. *Rev Med Clin Condes*. 2021;32(1):20-29.
7. Cajamarca-Baron J, Guavita-Navarro D, Buitrago-Bohorquez J, Gallego-Cardona L, Navas A, Cubides H, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión. *Reumatol Clin*. 2021 Ago;17(7):408-419.
8. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen*. 2020 Ago;46(Supl 1):65-77.
9. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva*. 2021;45(2):104-121.
10. Pimentel J, Andersson N. Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomédica*. 2020;40(Supl 2):80-95.
11. Nadal M, Cols M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021 Ene;28(1):40-56.
12. Chavarría-Tapia A, Fernández-Corella A, Marenco-Acosta H, Shen-Zhou Y, Ugalde-Zumbado M y Mora-Román JJ. Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Revista Tecnología en Marcha*. 2021 Feb 11;34(1):25-39.
13. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020 Set;129:110337.
14. National Institute of Health. ELISA: Inmunoensayos de alta eficiencia para análisis alimentario; 2021. Consultado: el 10 de enero de 2022. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies>



/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/.

15. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:38-42.

16. Wiesbauer F. COVID-19 disease progression. Consultado: el 14 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.medmastery.com/guide/covid-19-clinical-guide/covid-19-disease-progression>. 2020.

17. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-407.

18. Arriero CJ, Rueda A. La enzima convertidora de angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad, y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-COV-2. *Rev Educ Bioquímica.* 2020;39(4):121-130.

19. González-Rayas JM, Rayas Gómez AL, García-González JJ, González-Yáñez JM, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez RC. COVID-19 and ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers: The need to differentiate between early infection and acute lung injury. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(3):129-131.

20. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021 Ene 1;11(1):316-329.

21. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020 Dic 03;383(23):2255-2273.

22. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, Petrakis D, Mitrut R, Siokas V, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol.* 2020 Dic;146:111769.

23. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020 Ago;140:49-53.

24. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Olive L, Marx W, O'Neil A, et al. The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci.* 2020 Oct 01;258:118166.

25. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1.

26. Goulabchand R, Guilpain P. Anomalías biológicas frecuentes: lactato deshidrogenasa elevada. *EMC - Tratado Med.* 2016;20(4):1-5.

27. Morales M, Agramonte OM, Tamayo Y. Utilidad diagnóstica del dímero D cuantitativo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2020;36(4):e1144.

28. Vargas JG, Ávila N, Hurtado D, Cárdenas-Roldán J, Peña D, Ortiz G. Lesión renal aguda en COVID-19: puesta al día y revisión de la literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2020 Nov 12.

29. Parent V, Serrano M, Gómez R, Cordero JA. ¿Cómo valorar la etiología de una alteración aguda de la función hepática? FMC – Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2020;27(7):329-336.

30. Lima-Martínez MM, Carrera C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(3):151-157.

31. Ahmed S, Ansar Z, Siddiqui I, Haroon + N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg.* 2021 Mar;63:102163.

32. Aparisi Á, Iglesias-Echeverría C, Ybarra-Falcón C, Cusácovich I, Uribarri A, García-Gómez M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Ago 26;31(9):2619-2627.

33. Rodríguez LC, Nuñez L. Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID (Covid 19). *Revista Argentina de Quemaduras.* 2020;30:8-15.

34. Jawerth N. Detección del virus de la COVID 19 mediante la RT PCR en tiempo real. *Organismo Internacional de Energía Atómica Boletín.* 2020;61(2):8-11.

35. Tamaya DL, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación en Discapacidad.* 2013;2(2):70-78.

36. Oliveira BA, de Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2020 Jun 29;62:e44.

37. R-Biopharm AG. ELISA: Inmunoensayos de alta eficiencia para análisis alimentario; 2021. Consultado: el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://food.r-biopharm.com/es/tecnologias/elisa/>.

38. R-Biopharm AG. Ensayos de flujo lateral: Tiras sumergibles inmunocromatográficas rápidas; 2021. Consultado: el 23 de noviembre de 2021. Disponible en:



<https://food.r-biopharm.com/es/tecnologias/ensayos-de-flujo-lateral/>.

39. ABC Salud. La importancia de los tratamientos alternativo a la vacuna para frenar la pandemia; 2021. Consultado: el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: https://www.abc.es/salud/abci-importancia-tratamientos-alternativos-vacuna-para-frenar-pandemia-202103151239_noticia.html.

40. Stanfield RL, Wilson IA. Antibody Structure. *Microbiol Spectr*. 2014;2(2).

41. Sadeghalvad M, Rezaei N. Introducción on Monoclonal Antibodies. En: N Rezaei (ed.). *Monoclonal Antibodies*. London IntechOpen; 2021. 1-21.

42. Polonelli L, Pontón J, Elguezabal N, Moragues MD, Casoli C, Pilotti E, et al. Antibody complementarity-determining regions (CDRs) can display differential antimicrobial, antiviral and antitumor activities. *PLoS One*. 2008;3(6):e2371.

43. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*. 2020 Ene 02;27(1):1.

44. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Mar;7(2):85-96.

45. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer*. 2017;8(3):410-416.

46. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Mar;3(1):133-148.

47. Liu JK. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg*. 2014 Dic;3(4):113-116.

48. Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Oct;12(5):615-622.

49. Pecetta S, Finco O, Seubert A. Quantum leap of monoclonal antibody (mAb) discovery and development in the COVID-19 era. *Semin Immunol*. 2020 Ago;50:101427.

50. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970-10975.

51. Singh S, Tank NK, Dwiwedi P, Charan J, Kaur R, Sidhu P, et al. Monoclonal Antibodies: A Review. *Curr Clin Pharmacol*.

2018;13(2):85-99.

52. García A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 2011;26(5):301-306.

53. Mitra S, Tomar PC. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021 Oct 18;19(1):159.

54. Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infec*. 2006;10(3):186-197.

55. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 Ene;8(1):43-52.

56. Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridges RB. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: Residual immunogenicity resides in the CDR regions. *mAbs*. 2010;2(3):256-265.

57. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. En: StatPearls, (ed.). Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.

58. Parray HA, Shukla S, Samal S, Shrivastava T, Ahmed S, Sharma C, et al. Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives. *Int Immunopharmacol*. 2020 Ago;85:106639.

59. Mori F, Saretta F, Bianchi A, Crisafulli G, Caimmi S, Liotti L, et al. Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies in Children. *Medicina (Kaunas)*. 2020 May;56(5):232.

60. Tsurushita N, Hinton PR, Kumar S. Design of humanized antibodies: from anti-Tac to Zenapax. *Methods*. 2005 May;36(1):69-83.

61. Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol*. 2009 May;157(2):220-233.

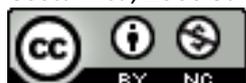
62. Saeed AFUH, Wang R, Ling S, Wang S. Antibody Engineering for Pursuing a Healthier Future. *Front Microbiol*. 2017 Mar 28;8:495.

63. Somasundaram R, Choraria A, Antonysamy M. An approach towards development of monoclonal IgY antibodies against SARS CoV-2 spike protein (S) using phage display method: A review. *Int Immunopharmacol*. 2020 Ago;85:106654.

64. Fan G, Li J. Engineering Antibodies for the Treatment of Infectious Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1053:207-220.



65. Duvall M, Bradley N, Fiorini RN. A novel platform to produce human monoclonal antibodies: The next generation of therapeutic human monoclonal antibodies discovery. *mAbs*. 2011 Mar 1;3(2):203-208.
66. Kunert R, Reinhart D. Advances in recombinant antibody manufacturing. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016 Apr;100(8):3451-3461.
67. Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, et al. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. *mAbs*. 2020 Dic 15;12(1):1854149.
68. Ganesh R, Philpot LM, Bierle DM, Anderson RJ, Arndt LL, Arndt RF, et al. Real-World Clinical Outcomes of Bamlanivimab and Casirivimab-Imdevimab Among High-Risk Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021 Oct 28;224(8):1278-1286.
69. Dhand A, Lobo SA, Wolfe K, Feola N, Lee L, Nog R, et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation*. 2021;105(7):e68-e69.
70. U. S. National Library of Medicine. UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study (OPTIMISE-C19). 2021. Consultado: el 30 de setiembre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04790786>.
71. Deeks ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*. 2021 Nov;81(17):2047-2055.
72. Deb P, Molla MMA, Saif-Ur-Rahman KM. An update to monoclonal antibody as therapeutic option against COVID-19. *Biosaf Health*. 2021 Apr;3(2):87-91.
73. Liu EC, Lee JH, Loo A, Mazur S, Sultan S, Aull M, et al. Casirivimab-Imdevimab (REGN-COV2) for Mild to Moderate SARS-CoV-2 Infection in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Int Rep*. 2021 Nov;6(11):2900-2902.
74. U. S. National Library of Medicine. COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay. Consultado: el 2 de noviembre de 2021. 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452318>.
75. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1382-1392.
76. Nathan R, Shawa I, De La Torre I, Pustizzi JM, Hastrup N, Patel DR, et al. A Narrative Review of the Clinical Practicalities of Bamlanivimab and Etesevimab Antibody Therapies for SARS-CoV-2. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):1933-1947.
77. United States Food and Drug Administration. FDA authorizes bamlanivimab and etesevimab monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19; 2021. Consultado: el 3 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-bamlanivimab-and-etesevimab-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis>.
78. U. S. National Library of Medicine. A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Nursing Home Residents and Staff (BLAZE-2); 2021. Consultado: el 30 de setiembre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497987>.
79. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jul 06;326(1):46-55.
80. White I, Tamot N, Doddareddy R, Ho J, Jiao Q, Harvilla PB, et al. Bifunctional molecules targeting SARS-CoV-2 spike and the polymeric Ig receptor display neutralization activity and mucosal enrichment. *mAbs*. 2021;13(1):1987180.
81. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950.
82. Dolgin E. 'Super-antibodies' could curb COVID-19 and help avert future pandemics. *Nat Biotechnol*. 2021;39(7):783-785.
83. Saunders KO. Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life. *Front Immunol*. 2019 June 07;10:1296.
84. United States Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19; 2021. Consultado: el 3 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
85. Felsenstein S, Reiff AO. A hitchhiker's guide through the COVID-19 galaxy. *Clin Immunol*. 2021 Nov;232:108849.
86. U. S. National Library of Medicine. Treatment of



Nosocomial COVID-19 (CATCO-NOS); 2021. Consultado: el 9 de enero de 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04748588>.

87. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2042-2049.

88. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Set 2;13(9):1972-1988.

89. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954.

90. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020 Abr 14;18(1):164.

91. Melody M, Nelson J, Hastings J, Propst J, Smerina M, Mendez J, et al. Case report: use of lenzilumab and tocilizumab for the treatment of coronavirus disease 2019. *Immunotherapy.* 2020;12(15):1121-1126.

92. Briones-Meijide J. Linfocitos T modificados con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T): la revolución de la terapia celular y personalizada para el cáncer. *Farm Hosp.* 43(6):173-174.

93. U. S. National Library of Medicine. Low-dose Tocilizumab Versus Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19 (COVIDOSE-2); 2021. Consultado: el 6 de enero de 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04479358>.

94. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness and Safety of Tocilizumab for Treating Patients With COVID-19 Pneumonia; 2021. Consultado: el 26 de agosto de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445272>.

95. United States Food and Drug Administration. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza un medicamento para el tratamiento del COVID-19; 2021. Consultado: el 24 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-un-medicamento-para-el-tratamiento-del>.

96. McKeage K. Ravulizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019 Feb;79(3):347-352.

97. U. S. National Library of Medicine. Ravulizumab and

COVID-19; 2021. Consultado: el 26 de agosto de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04570397>.

98. U. S. National Library of Medicine. mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICU Patients Admitted With Covid-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R) (TACTIC-R); 2021. Consultado: el 4 de setiembre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390464>.

99. McEneny-King AC, Monteleone JPR, Kazani SD, Ortiz SR. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Ravulizumab in Adults with Severe Coronavirus Disease 2019. *Infect Dis Ther.* 2021 Jun;10(2):1045-1054.

100. Estival P, Colás B, Dai Y, Ataulfo Gonzalez F. SARS-CoV-2 Infection in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) Treated with Ravulizumab: a Case Report. *Anales RANM.* 2020;137(3):281-285.

101. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio.* 2018;9(5):e01753-18.

102. Agresti N, Lalezari JP, Amodeo PP, Mody K, Mosher SF, Seethamraju H, et al. Disruption of CCR5 signaling to treat COVID-19-associated cytokine storm: Case series of four critically ill patients treated with leronlimab. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100083.

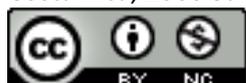
103. U. S. National Library of Medicine. Leronlimab in Moderately Ill Patients With COVID-19 Pneumonia. Consultado: el 9 de enero de 2022. 2022 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04901676>.

104. Baker KF, Hanrath AT, Schim van der Loeff I, Kay LJ, Back J, Duncan CJ. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis. *Clin Med.* 2021;21(2):84-89.

105. Elneil S, Lalezari JP, Pourhassan NZ. Case study of a critically ill person with COVID-19 on ECMO successfully treated with leronlimab. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100097.

106. Cuesta-Llavona E, Gómez J, Albaiceta GM, Amado-Rodríguez L, García-Clemente M, Gutiérrez-Rodríguez J, et al. Variant-genetic and transcript-expression analysis showed a role for the chemokine-receptor CCR5 in COVID-19 severity. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107825.

107. U. S. National Library of Medicine. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Leronlimab for Mild to Moderate COVID-19; 2021. Consultado: el 15 de octubre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343651>.



108. U. S. National Library of Medicine. Leronlimab in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Need for Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation; 2022. Consultado: el 6 de enero de 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04901689>.

109. National Cancer Institute. Lenzilumab; 2021. Consultado: el 2 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/lenzilumab>.

110. Patnaik MM, Sallman DA, Mangaonkar AA, Heuer R, Hirvela J, Zblewski D, et al. Phase 1 study of lenzilumab, a recombinant anti-human GM-CSF antibody, for chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2020;136(7):909-913.

111. Bonaventura A, Vecchié A, Wang TS, Lee E, Cremer PC, Carey B, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 Pneumonia: Rationale and Strategies. *Front Immunol*. 2020 Jul 03;11:1625.

112. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, Vergidis P, Rizza SA, Bauer PR, et al. GM-CSF Neutralization With Lenzilumab in Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2020 Nov;95(11):2382-2394.

113. U. S. National Library of Medicine. Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenzilumab in Patients With COVID-19; 2021. Consultado: el 30 de setiembre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351152>.

114. U. S. National Library of Medicine. COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; (C-SMART); 2021. Consultado: el 30 de setiembre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04534725>.

115. U. S. National Library of Medicine. ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-B) for the Treatment of COVID-19; 2021. Consultado: el 8 de enero de 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583969>.

116. Lamb YN, Deeks ED. Sarilumab: A Review in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018 Jun;78(9):929-940.

117. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017 May 24;11:1593-1603.

118. U. S. National Library of Medicine. Efficacy of Subcutaneous Sarilumab in Hospitalised Patients With Moderate-severe COVID-19 Infection (SARCOVID) (SARCOVID); 2021. Consultado: el 2 de octubre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04357808>.

119. U. S. National Library of Medicine. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19; 2021. Consultado: el 30 de setiembre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04315298>.

120. U. S. National Library of Medicine. Find a study. Consultado: el 27 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.

CORRESPONDENCIA: Mora Román, Juan José
Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

Autores	Labores
Arce Rodríguez, Noelia	<ul style="list-style-type: none"> • Participar activamente en la discusión de los resultados. • Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático, computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos. • Revisar y evaluar la literatura pertinente. • Desarrollo de la metodología de investigación. • Participar en la redacción y revisión del manuscrito. • Participar en la elaboración y diseño de las tablas del trabajo final.
Bermúdez Vargas, Christopher	<ul style="list-style-type: none"> • Participar activamente en la discusión de los resultados. • Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático,



	<p>computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisar y evaluar la literatura pertinente. • Desarrollo de la metodología de investigación. • Participar en la redacción y revisión del manuscrito. • Participar en la elaboración y diseño de las tablas del trabajo final.
Gamboa Campos, Gerson	<ul style="list-style-type: none"> • Participar activamente en la discusión de los resultados. • Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático, computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos. • Revisar y evaluar la literatura pertinente. • Desarrollo de la metodología de investigación. • Participar en la redacción y revisión del manuscrito. • Participar en la elaboración y diseño de las tablas del trabajo final.
Martínez Vargas, Ernesto	<ul style="list-style-type: none"> • Participar activamente en la discusión de los resultados. • Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático, computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos. • Revisar y evaluar la literatura pertinente. • Desarrollo de la metodología de investigación. • Participar en la redacción y revisión del manuscrito. • Participar en la elaboración y diseño de las tablas del trabajo final.
Molina Orlich, María José	<ul style="list-style-type: none"> • Participar activamente en la discusión de los resultados. • Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático, computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos. • Revisar y evaluar la literatura pertinente. • Desarrollo de la metodología de investigación. • Participar en la redacción y revisión del manuscrito. • Participar en la elaboración y diseño de las tablas del trabajo final.
Mora Román, Juan José	<ul style="list-style-type: none"> • Participar activamente en la discusión de los resultados. • Revisión y aprobación de la versión final del trabajo. • Encargado de suministrar material necesario para la realización de la investigación. • Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático, computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos. • Revisar y evaluar la literatura pertinente. • Desarrollo de la metodología de investigación. • Participar en la redacción y revisión del manuscrito. • El que dirigió la investigación y actuó de coordinador. • Encargado de la búsqueda de fondos para la investigación. • El que realizó la revisión crítica del manuscrito final. • Participar en la elaboración y diseño de las tablas del trabajo final.



Tencio Villalobos, Diana	<ul style="list-style-type: none">• Participar activamente en la discusión de los resultados.• Participar en la valoración estadística de los datos, análisis matemático, computacional u otra técnica para analizar o sintetizar los datos.• Revisar y evaluar la literatura pertinente.• Desarrollo de la metodología de investigación.• Participar en la redacción y revisión del manuscrito.• Participar en la elaboración y diseño de las tablas del trabajo final.
-----------------------------	---

