

El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19

The treatment with Jusvinza reduces hyperinflammation and hypercoagulation in critical ill patients with COVID-19

Rafael Venegas Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5956-6672>

Anabel Serrano Díaz² <https://orcid.org/0000-0002-8301-5771>

Rubén Peña Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-4204-1084>

Raúl Santana Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5761-1393>

Aliusha Rittoles Navarro¹ <https://orcid.org/0000-0003-1331-9021>

Inti Grecesqui Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0001-6333-1622>

Liam Manuel Pérez Aguilera¹ <https://orcid.org/0000-0003-0883-4475>

Anadys Segura Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-8640-1961>

Mabel Hernández-Cedeño² <https://orcid.org/0000-0002-6162-7160>

Leticia Rosario Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0002-7863-4586>

Deyli Chacón Montano¹ <https://orcid.org/0000-0002-9208-0874>

Gillian Martínez-Donato² <https://orcid.org/0000-0002-7797-4255>

Gerardo Guillén-Nieto² <https://orcid.org/0000-0003-3098-0970>

María del Carmen Domínguez Horta^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

¹Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: mcarmen.dominguez@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La infección con el SARS-CoV-2 induce un estado protrombótico en los pacientes, atribuible a la combinación de la respuesta hiperinflamatoria y la hipoxia. En Cuba, se usa el fármaco Jusvinza, basado en un péptido inmunomodulador, para el tratamiento de los pacientes con la COVID-19, que presenten signos y síntomas de hiperinflamación.

Objetivos: Describir la evolución clínica y las variaciones de biomarcadores asociados con la inflamación y la coagulación, en un grupo de pacientes críticos con la COVID-19, tratados con Jusvinza, en comparación con un grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con este péptido.

Métodos: Se incluyeron 40 pacientes críticos con la COVID-19; se dividieron en 2 grupos: 20 pacientes tratados con Jusvinza y 20 no fueron tratados con dicho péptido (grupo control). Las características demográficas, comorbilidades, signos vitales, parámetros respiratorios, biomarcadores de la inflamación y de la coagulación se obtuvieron a partir de las historias clínicas de cada paciente.

Resultados: El tratamiento con Jusvinza indujo una mejoría clínica en los pacientes, asociada con la disminución de varios biomarcadores de la inflamación y la coagulación. La sobrevida de los pacientes tratados con Jusvinza fue significativamente superior a la sobrevida de los pacientes no tratados con este péptido.

Conclusiones: Jusvinza es capaz de controlar la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; hiperinflamación; hipercoagulación HSP60; CIGB-258; Jusvinza.

ABSTRACT

Introduction: Infection with SARS-CoV-2 induces a prothrombotic state in patients, by the combination of hyperinflammatory response and hypoxia. In Cuba, the drug called Jusvinza, based on an immunomodulatory peptide, is used for the treatment of patients with COVID-19, who present signs and symptoms of hyperinflammation.

Objectives: To describe the clinical course and behavior of various biomarkers associated with the inflammation and coagulation, in a group of critically ill patients with COVID-19 treated with Jusvinza, compared to a group of patients who did not receive treatment with this peptide.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

Methods: 40 critically ill patients with COVID-19 were included. The patients were divided into 2 groups: 20 patients were treated with Jusvinza and 20 were not treated with this peptide (control group). Demographic characteristics, comorbidities, vital signs, respiratory parameters and inflammation and coagulation biomarkers were obtained from the medical records of each patient.

Results: Treatment with Jusvinza induced a clinical improvement in the patients, associated with the decrease of several inflammation and coagulation biomarkers. Patients treated with Jusvinza had a significantly higher survival than patients not treated with this peptide.

Conclusions: Jusvinza is able to control hyperinflammation and hypercoagulation in critical ill patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; hyperinflammation; hypercoagulation, HSP60; CIGB-258; Jusvinza.

Recibido: 18/10/2021

Aprobado: 19/11/2021

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 se describió por primera vez, a finales de 2019 en la provincia Wuhan, China.⁽¹⁾ Hasta el 28 de septiembre del 2020, se habían informado 232 426 039 personas afectadas por esta enfermedad en todo el mundo, de las cuales 4 758 486 habían fallecido.⁽²⁾

El espectro clínico de la COVID-19 es amplio y complejo. Pueden presentarse, desde casos asintomáticos, hasta pacientes con una evolución expedita al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la muerte.⁽³⁾ Los enfermos que transitan hacia los estadios graves, presentan una respuesta inflamatoria exacerbada, evidenciada por el aumento de la concentración sérica de los biomarcadores de la inflamación.⁽⁴⁾

Numerosos estudios informan un nexo entre la infección por el SARS-CoV-2 y el desencadenamiento de un estado procoagulante, que incrementa el riesgo de complicaciones tromboticas arteriales y venosas, con un desenlace fatal.⁽⁵⁾ La activación excesiva del sistema inmunitario innato, causada por este virus,

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

desencadena un incremento significativo en las concentraciones de varios mediadores de la inflamación, los cuales contribuyen al consiguiente daño del sistema microvascular y la activación del sistema de la coagulación.⁽⁶⁾

En este escenario, es crucial el tratamiento de la hiperinflamación. Con este objetivo, en el mundo se utilizan tratamientos aprobados para las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, sin embargo, estos fármacos son inmunosupresores y su uso puede conllevar al deterioro del estado general del paciente con la COVID-19; ya que se ha comprobado que el SARS-CoV-2 persiste durante el transcurso de la enfermedad y para su eliminación eficaz, el sistema inmunológico no debe estar suprimido.^(7,8)

En Cuba se usa el fármaco Jusvinza (código CIGB-258), para el tratamiento de los pacientes con la COVID-19 que presenten signos de hiperinflamación. Este fármaco recibió una autorización de uso de emergencia (AUE), concedido por la autoridad reguladora de medicamentos de Cuba (CECMED).⁽⁹⁾

La incorporación de Jusvinza al protocolo nacional cubano, aprobado por el Ministerio de Salud Pública (Minsap), para el tratamiento de pacientes con la COVID-19, tuvo lugar el 27 de abril del 2020. El uso de Jusvinza ha impactado en la disminución de la tasa de letalidad en Cuba; de 4,16 en abril de 2020⁽¹⁰⁾ a 0,65 en septiembre del 2021.⁽¹¹⁾

Jusvinza es un péptido inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias. Este fármaco fue desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba, para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, específicamente la artritis reumatoide (AR). Se ha comprobado que induce mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria en sistemas experimentales y en pacientes con AR.^(12,13,14,15,16,17)

En los pacientes con la COVID-19, se ha demostrado que el tratamiento con Jusvinza promueve una mejoría clínica y radiológica, en correspondencia con su perfil de farmacocinética y biodistribución, asociada con una disminución de los biomarcadores de la inflamación sistémica. Además, el tratamiento temprano con Jusvinza, evita la progresión hacia las formas graves de la enfermedad.^(18,19,20) La forma más grave de la COVID-19, corresponde al estado crítico.

El presente estudio tiene como objetivo describir la evolución clínica y las variaciones de biomarcadores asociados con la inflamación y la coagulación, en un grupo de pacientes con la COVID-19 en estado crítico, tratados con Jusvinza, en comparación con un grupo de pacientes que no recibieron tratamiento

con este fármaco.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, conforme con lo establecido en la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos⁽²¹⁾ y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización. El Comité de Ética y el Consejo Científico del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto” (sitio clínico) aprobaron la ejecución de este estudio.

Esta investigación no incluyó intervención clínica en los pacientes. Se utilizaron las historias clínicas para obtener los datos de las variables primarias y secundarias definidas en el estudio. Los datos fueron recopilados en una base de datos, según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- 1) Paciente con diagnóstico positivo de SARS-CoV-2, por la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR).
- 2) Paciente clasificado como crítico, según el protocolo nacional cubano aprobado por el Minsap para la COVID-19.⁽²²⁾ Los criterios para esta clasificación fueron: (a) paciente con SDRA, evidenciado por la relación entre $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg;⁽²³⁾ (b) paciente con una evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) > 2 ; y (c) paciente con un patrón intersticial multilobar bilateral > 50 % en las radiografías de tórax.
- 3) Paciente que no falleció durante las primeras 48 horas de atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- 4) Paciente no incluido en otro ensayo clínico.
- 5) Paciente admitido en la UCI, dentro del plazo del primero al 25 de junio del 2021 (Fig. 1).

La variable principal del estudio fue la sobrevivencia de los pacientes, con seguimiento hasta el 25 de julio del 2021. El fallecimiento se identificó en la revisión de las historias clínicas, mediante la nota médica que anunciaba que el paciente había fallecido.

Las variables secundarias fueron: efectos de Jusvinza sobre los signos vitales; parámetros de ventilación;

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

biomarcadores de inflamación y coagulación. Los signos vitales recopilados fueron: presión arterial media (mmHg), frecuencia cardíaca (latidos/ min), frecuencia respiratoria (rpm). Los parámetros ventilatorios incluidos fueron: saturación de oxígeno en sangre SO_2 (%), presión parcial de oxígeno PO_2 (mmHg) y P/ F (PaO_2/ FiO_2).

Se registraron a partir de las historias clínicas, los valores de los biomarcadores de la inflamación: índice neutrófilos/ linfocitos (INL), proteína C reactiva (pCR), eritrosedimentación (ERITRO), lactato deshidrogenasa (LDH) y ferritina. Además, los valores de los marcadores de la coagulación dímero D (DD) y fibrinógeno.

Los pacientes se separaron en dos grupos: 1) tratados con Jusvinza; y 2) no tratados con Jusvinza (grupo control).

El grupo tratado con Jusvinza se conformó a partir de los pacientes en cuyas historias clínicas se encontró registrado el uso de este fármaco, según el protocolo cubano de actuación contra la COVID-19.⁽²²⁾

Si no se encontraron datos de administración de Jusvinza en la historia clínica, se documentó como que estos pacientes no habían recibido el fármaco y fueron incluidos en el grupo control.

Se recogieron los datos de 40 pacientes, 20 en cada grupo (Fig. 1).

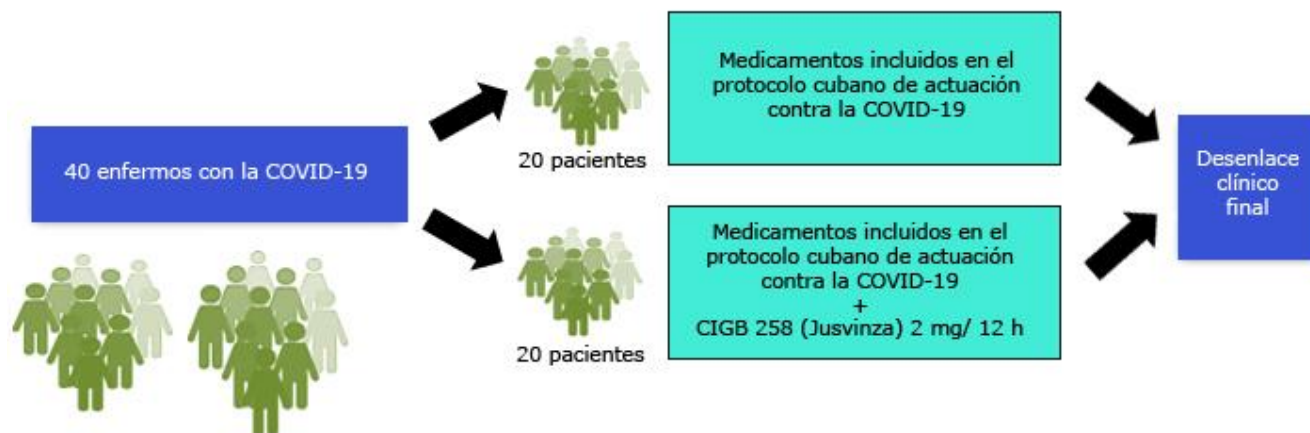


Fig. 1 - Diseño del estudio.

Los pacientes que recibieron Jusvinza fueron tratados según lo establecido en el protocolo cubano de

actuación contra la COVID-19.⁽²²⁾ El tratamiento consistió en la administración i.v. de 2 mg de Jusvinza cada 12 horas. Según se registró en las historias clínicas, se obtuvieron muestras de suero antes del tratamiento y después de 24, 48, 72 horas y 7 días de tratamiento. Se precisó el tiempo cero (T0), como el momento en que ingresaron los pacientes en la UCI y se les realizó la primera extracción de sangre. En el caso del grupo tratado con Jusvinza, coincide con el tiempo antes de recibir la primera dosis. A los no tratados con Jusvinza, se les realizó extracción de sangre en T0 y después a las 24, 48, 72 horas y 7 días de su ingreso en la UCI.

Los datos de seguridad de los pacientes, fueron recolectados de acuerdo a la Resolución 45/2007⁽²⁴⁾ del CECMED, “Requisitos para reportar eventos adversos en ensayos clínicos en curso, con base en las regulaciones de la OMS”.

Los eventos adversos se compararon descriptivamente entre el T0 y los datos recopilados de los pacientes diariamente, según las buenas prácticas clínicas de la UCI del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”.

Los signos vitales, parámetros ventilatorios y de laboratorio, se analizaron a través del paquete estadístico GraphPad Prism, versión 8.02 (GraphPadSoftware, San Diego California, EE.UU.). Los datos se examinaron para determinar normalidad y la igualdad de varianza con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Bartlett, respectivamente. Todas las comparaciones entre el grupo tratado con Jusvinza y el grupo control, así como las comparaciones en T0, a las 24, 48, 72 h y 7 días, se realizaron usando un ANOVA bidireccional, prueba de Bonferroni. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Los resultados se representaron como la media \pm la desviación estándar.

El efecto de Jusvinza sobre la sobrevivencia de los pacientes, también fue analizado con GraphPadPrism versión 8.02, usando la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Edad, comorbilidades y desenlace clínico

La edad, comorbilidades y desenlace clínico final de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 - Edad, comorbilidades y desenlace clínico final

Características	Total de pacientes (n= 40)	Control (n= 20)	CIGB 258 (n= 20)	p
Edad, media (intervalo)	70 (59-89)	69 (59-89)	71 (65-76)	-
Comorbilidades	n (%)	n (%)	n (%)	-
Hipertensión arterial	28 (70)	13 (65)	15 (75)	-
Cardiopatía isquémica	9 (22,5)	5 (25)	4 (20)	-
Diabetes mellitus	11 (27,5)	8 (40)	3 (15)	-
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5 (12,5)	2 (10)	3 (15)	-
Asma bronquial	4 (10)	3 (15)	1 (5)	-
Obesidad	13 (32,5)	5 (25)	8 (40)	-
Pacientes con dos comorbilidades o más	26 (65)	14 (70)	12 (60)	-
Pacientes sin comorbilidades	1 (2,5 %)	1 (5 %)	-	-
Desenlace clínico final	n (%)	n (%)	n (%)	-
Mejoría, egresa del hospital	27 (67,5)	10 (50)	17 (85)	p= 0,0407
Fallecen	13 (32,5)	10 (50)	3 (15)	p= 0,0407

Como se puede observar en la tabla 1, no existieron diferencias significativas en cuanto a la edad ni las comorbilidades entre los dos grupos. La media de edad fue de 70 años (recorrido 59-89). Solo un paciente del grupo control no presentó comorbilidades; los demás tenían una o más, que incluían: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial y obesidad. El 85 % de los pacientes tratados con Jusvinza se recuperaron y recibieron alta médica. En contraste, el 50 % de los no tratados con Jusvinza, fallecieron. Estos resultados indican que la sobrevida en los pacientes tratados con Jusvinza fue significativamente superior a la de los no tratados.

No se registraron eventos adversos asociados al tratamiento.

Evolución clínica

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban el SDRA, evidenciado por un cociente PaO₂/FiO₂ (PF) ≤ 300 mmHg, según los criterios de Berlín.⁽²⁴⁾

La tabla 2 muestra las variaciones de los parámetros ventilatorios. En los pacientes tratados con Jusvinza, mejoró significativamente la SO₂, el PO₂ y el P/F desde las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento. En el grupo de pacientes no tratados con Jusvinza, se observa una disminución significativa del valor de P/F en el tiempo.

Tabla 2 - Parámetros ventilatorios

Parámetros ventilatorios		SO ₂ (%)	PO ₂ (mmHg)	P/F
Rango de referencia		93-100	75-100	> 300
Jusvinza	Inicio	89 (85-94)	54 (50-59)	183 (167-197)
	48 h	95 (94-96)***	71 (66-77)***	214 (112-257)***
	72 h	93 (82-96)***	77 (55-88)***	241 (79-293)***
	7 días	94 (82-96)***	76 (55-88)***	239 (79-293)***
Control	Inicio	87 (82-90)	56 (49-61)	187 (163-203)
	48 h	87 (80-92)	62 (55-79)***	131 (69-200)***
	72 h	84 (80-94)*	57 (52-62)	124 (65-200)***
	7 días	84 (82-92)*	56 (52-62)	121 (65-187)***

* p< 0,05; *** p< 0,001 (prueba de Fisher).

Tabla 3 - Signos vitales

Signos vitales		Presión arterial media (mmHg)		Frecuencia cardíaca (lat/min)		Frecuencia respiratoria (rpm)	
Rango de referencia		70-100		60-100		dic-16	
Jusvinza	Inicio	74	(53-116)	113	(99-132)	34	(21-40)
	48h	85	(73-98)***	90	(78-100)***	23	(18-38)***
	72h	85	(73-98)***	89	(76-135)***	22	(18-38)***
	7 días	86	(73-98)***		nd	23	(18-38)***
Control	Inicio	73	(53-83)	112	(78-135)	35	(29-41)
	48h	66	(63-73)*	119	(110-135)	37	(29-41)
	72h	66	(63-73)*	128	(110-143)***	39	(34-45)**
	7 días	68	(63-73)*	131	(118-167)***	39	(34-45)***

nd: dato no disponible.

 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (ANOVA bidireccional, prueba de Bonferroni).

La tabla 3 muestra los valores de la presión arterial media (PAM), la frecuencia cardíaca (FC) y la frecuencia respiratoria (FR) para los pacientes tratados y no tratados con Jusvinza. En el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con el fármaco, se observa una mejoría significativa de estos 3 signos vitales a las 48 y 72 horas. Estos signos empeoraron en el grupo de pacientes que no recibieron el tratamiento con Jusvinza.

Variaciones de los biomarcadores asociados con la inflamación y la coagulación

Las variaciones de los biomarcadores: INL, PCR, ERITRO, LDH y la ferritina, se describen en la figura 2A. Se observa que los niveles de estos 5 biomarcadores son similares para los 2 grupos de pacientes en T0; sin embargo, las concentraciones séricas disminuyeron significativamente a las 48 y 72 horas en los pacientes tratados con Jusvinza.

Se observa una diferencia significativa entre los niveles de los biomarcadores en los pacientes tratados con Jusvinza, respecto a los no tratados, a las 48 y 72 horas. Una variación similar se observa para los biomarcadores asociados con la coagulación: DD y fibrinógeno (Fig. 2B).

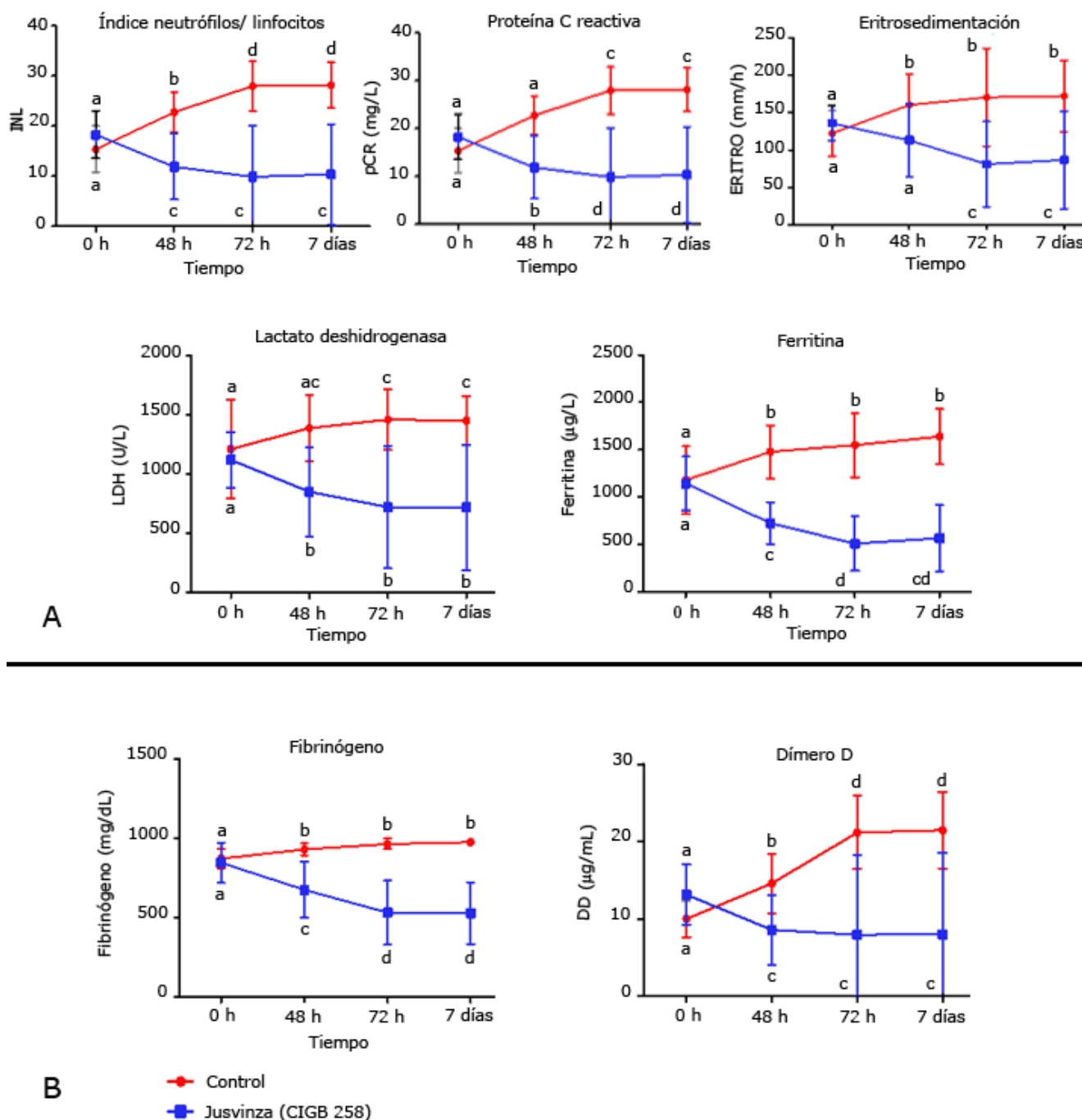


Fig. 2 - Variación de los biomarcadores de inflamación (A) y de coagulación (B) a las 48 h, 72 h y 7 días de iniciado el tratamiento con Jusvinza. La curva roja corresponde a los pacientes no tratados con Jusvinza (grupo control) y la azul a los tratados con Jusvinza. Los valores corresponden a la media \pm la desviación estándar. Las

diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los dos grupos y durante el tiempo transcurrido tras el inicio del tratamiento en cada grupo, aparecen representadas con letras diferentes (se compara cada grupo entre los tiempos y entre los grupos; (a) para los dos grupos, no hay diferencias; (b) hay diferencias con (a) y con (c)).

DISCUSIÓN

Numerosos trabajos científicos postulan que la hiperinflamación ocasionada por el SARS-CoV-2, se relaciona estrechamente con el desarrollo de coagulopatías y un alto riesgo de trombosis. Se postula que la COVID-19 induce un estado protrombótico, atribuible a la combinación de la respuesta hiperinflamatoria y la hipoxia.⁽²⁵⁾ De hecho, los estudios anatomopatológicos indican la presencia de numerosos trombos grandes y pequeños en los pacientes.⁽²⁶⁾ Se ha demostrado que las células endoteliales pulmonares, contribuyen al inicio y propagación del SDRA en los pacientes con la COVID-19, mediante la alteración de la integridad de la barrera de los vasos, lo cual genera un efecto procoagulativo, al inducir inflamación vascular (endotelitis) y la consiguiente infiltración de células inflamatorias.⁽²⁷⁾

En este escenario biológico, es vital el tratamiento de la hiperinflamación. El Minsap aprobó el uso de Jusvinza como medicamento antiinflamatorio innovador, en el protocolo terapéutico vs. la COVID-19. Este péptido induce una mejoría clínica y radiológica en los pacientes graves y críticos con la COVID-19, lo cual está asociado con la disminución de varios biomarcadores de la inflamación sistémica.^(18,19,20) A partir de los resultados iniciales del uso de Jusvinza, el CECMED le concedió un AUE⁽⁹⁾ lo cual limita el desarrollo de investigaciones clínicas controladas en Cuba, para evaluar la eficacia de este fármaco.

Los pacientes incluidos en este estudio fueron clasificados como críticos e ingresados en la UCI del sitio clínico; todos tuvieron criterios para ser tratados con Jusvinza. El tratamiento dependió de la disponibilidad del fármaco en el momento en que los pacientes fueron atendidos en la UCI.

Los resultados de este estudio, demuestran que el tratamiento con Jusvinza induce una mejoría clínica en los pacientes. Esta mejoría es sostenida en el tiempo, evidenciada por una sobrevida del 85 % en los tratados con Jusvinza; la cual es significativamente superior a la de los no tratados.

El monitoreo de los signos vitales indicó una mejoría significativa en los pacientes tratados, comparados

con el grupo control.

Por otra parte, este estudio demostró que en los pacientes tratados con Jusvinza hubo una reducción de la hipoxia, ya que se observó una mejoría significativa de los parámetros ventilatorios, en comparación con los no tratados.

Además, este trabajo demostró que el tratamiento con Jusvinza reduce la inflamación, ya que hubo una disminución significativa en el INL. Este biomarcador ha sido ampliamente usado como un predictor de inflamación en los pacientes con la COVID-19, pues quienes evolucionan hacia los estados graves, se caracterizan por presentar linfopenia y neutrofilia marcadas.⁽²⁸⁾

El tratamiento con Jusvinza redujo significativamente otros biomarcadores de la inflamación: pCR, ERITRO, LDH y la ferritina. Estos resultados confirman que el fármaco es capaz de controlar la magnitud de la respuesta inflamatoria. Los resultados también indicaron que Jusvinza redujo significativamente 2 de los biomarcadores asociados con la coagulación: el DD y el fibrinógeno. Las concentraciones altas del DD y ferritina en el suero, se correlacionan directamente con las formas graves de la COVID-19 y un mal pronóstico.⁽⁵⁾

La reducción del DD y el fibrinógeno en los pacientes críticos tratados con Jusvinza, evidencian que además de sus efectos antiinflamatorios, contribuye a prevenir los eventos tromboticos venosos y arteriales en los pacientes con la COVID-19.

En la actualidad no se encuentran dilucidados completamente los mecanismos moleculares de la hipercoagulabilidad en los pacientes con la COVID-19, pero se postula que existe una relación fuerte con la hiperinflamación. El SARS-CoV-2 puede infectar células endoteliales e inducir una respuesta inmunitaria, la cual afecta el endotelio y provoca la activación de los neutrófilos, con la consiguiente formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), deposición del complemento y activación de las plaquetas.⁽²⁹⁾

Por otra parte, la infección con el virus causante de la COVID-19, induce la piroptosis de las células endoteliales, lo cual aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias. Estos procesos pueden inducir al desarrollo de eventos tromboticos sistémicos.⁽³⁰⁾

Posiblemente, Jusvinza tenga un efecto sobre la reducción de las NET. Los resultados a través de herramientas de la proteómica, durante el análisis del perfil de proteínas inducidas por dicho péptido en

células mononucleares aisladas de sangre periférica de pacientes con AR, indicaron que el péptido puede interferir con la activación de neutrófilos e inhibir la formación de las NET (Resultados presentados para publicar: “*Identification of key gene sets associated with the molecular action of CIGB 814 in peripheral blood mononuclear cells extracted from rheumatoid arthritis patients*” a la revista PLOS ONE). Se ha demostrado que el tratamiento con Jusvinza disminuye el INL y contribuye a restablecer los valores normales de neutrófilos y linfocitos en los pacientes con la COVID-19. Además, induce un incremento de células T reguladoras, las cuales controlan la magnitud de la inflamación.⁽²²⁾ La suma de estos mecanismos celulares inducidos por Jusvinza, pueden inhibir la hiperinflamación y el daño vascular inductor de los procesos trombóticos.

El presente estudio demostró que el tratamiento con Jusvinza indujo una mejoría clínica en los pacientes críticos con la COVID-19, asociado con la disminución de varios biomarcadores de la inflamación y la coagulación. La supervivencia de los pacientes tratados con Jusvinza fue significativamente superior a la de los no tratados. El conjunto de estos resultados, evidencian que Jusvinza es capaz de controlar la hiperinflamación y la hipercoagulación, lo cual extiende sus potencialidades terapéuticas a otras enfermedades, caracterizadas por un estado hiperinflamatorio y protrombótico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. WHO/ Europe. 2019 [acceso: 23/06/2020]. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
2. Johns Hopkins Medicine. Coronavirus (COVID-19) Information and Updates. Coronavirus (COVID-19) Information and Updates. 2020 [acceso: 28/09/2020]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/coronavirus/index.html>
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 [acceso: 25/09/2020]; 324(8):782-93. DOI: 10.1001/jama.2020.12839

4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 [acceso: 14/08/2020]; 8:420-22. Disponible en: <https://covid19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/1079/1/105281.pdf>
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 [acceso: 20/06/2020]; 18(4): 844-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768>
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 [acceso: 28/01/2021]; 395(10223):497–506. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Capraa R, DeRossia N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *European Journal of Internal Medicine*. 2020 [acceso: 08/06/2020]; 76: 31–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>
8. Peterson D, Damsky W, King B. The use of Janus kinase inhibitors in the time of SARS-CoV-2. *J Am Acad Dermatol*. 2020 [acceso: 08/07/2020]; 82(6): e223-e226. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144601>
9. CECMED. Autorización de Uso de Emergencia” (AUE) del producto Jusvinza, a emplearse en el tratamiento de pacientes hospitalizados positivos a la COVID-19, que se encuentren graves o críticos y en los que exista sospecha o se identifique un estado de hiperinflamación (BIOL: 077-20/23-018-20B). CECMED; 2020 [acceso: 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/covid-19/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1>
10. Ministerio de Salud Pública. Parte del cierre del día 31 de marzo a las 12 de la noche. COVID-19. Minsap. 2021 [acceso: 01/04/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-31-de-marzo-a-las-12-de-la-noche>
11. Ministerio de Salud Pública. Parte del cierre del día 30 de septiembre a las 12 de la noche. COVID-19. Minsap. 2021 [acceso: 01/07/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-30-de-septiembre-a-las-12-de-la-noche>

12. Domínguez MC, Lorenzo N, Barberá A, Darrasse-Jeze G, Hernandez MV, Torres AM, et al. An altered peptide ligand corresponding to a novel epitope from heat-shock protein 60 induces regulatory T cells and suppresses pathogenic response in an animal model of adjuvant induced arthritis. *Autoimmunity*. 2011 [acceso: 03/03/2011]; 44 (6):471-82. DOI: 10.3109/08916934.2010.550590
13. Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon J, de Jager W, Prada D, et al. APL1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, increases the frequency of Tregs and its suppressive capacity against antigen responding effector CD4+T cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Stress and Chaperones*. 2016 [acceso: 30/05/2016]; 21 (4): 735–44. DOI: 10.1007/s12192-016-0698-0
14. Lorenzo N, Altruda F, Silengo L, Dominguez MC. APL-1, an altered peptide ligand derived from heat-shock protein, alone or combined with methotrexate attenuates murine collagen induced arthritis. *Clin Exp Med*. 2017 [acceso: 09/05/2016]; 17(2): 209–16. DOI: 10.1007/s10238-016-0412-7
15. Domínguez MC, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G, Gonzalez LJ. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an Altered Peptide Ligand derived from Heat-shock proteins 60 in Lewis rats. *Cell Stress and Chaperones*. 2020 [acceso: 20/11/2020]; 25(1):133-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802366/>
16. Prada D, Gómez J, Lorenzo N, Corrales O, Lopez A, Gonzalez E, et al. Phase I Clinical Trial with a Novel Altered Peptide Ligand Derived from Human Heat-Shock Protein 60 for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Therapeutic Effects. *Journal of Clinical Trials*. 2018 [acceso: 08/02/2018]; 8(1): 2167-0870. DOI: 10.4172/2167-0870.1000339
17. Cabrales-Rico A, Ramos Y, Besada V, Dominguez M C, Lorenzo N, Garcia O, et al. Development and validation of a bioanalytical method based on LC-MS/MS analysis for the quantitation of CIGB-814 peptide in plasma from Rheumatoid Arthritis patients. *J Pharm. Biomed Anal*. 2017 [acceso: 05/09/2017]; 143: 130-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.030>
18. Venegas-Rodriguez R, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B, et al. Péptido inmunomodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2020 [acceso: 06/10/2020]; 49(4): e0200926. Disponible en: <http://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/926/625>

19. Venegas-Rodríguez R, Santana-Sánchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B, et al. CIGB-258 Immunomodulatory Peptide: Compassionate Use for Critical and Severe COVID-19 Patients. *Austin J Pharmacol Ther.* 2020 [acceso: 17/09/2020]; 8(1):1119. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Mabel-Hernandez-Cedeno-2/publication/344405147_CIGB-258_Immunomodulatory_Peptide_Compassionate_Use_for_Critical_and_Severe_COVID-19_Patients/links/5f71f94792851c14bc9b2261/CIGB-258-Immunomodulatory-Peptide-Compassionate-Use-for-Critical-and-Severe-COVID-19-Patients.pdf
20. Hernández-Cedeño M, Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sánchez R, Pentón-Ariaset E, et al. CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress and Chaperones.* 2020 [acceso: 24/02/2021]; 26(3): 515-25. DOI: 10.1007/s12192-021-01197-2
21. World Medical Association. World medical declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc.* 2013 [acceso: 24/07/2020]; 310(29): 2191-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714>
22. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la covid-19: versión 1.6. La Habana: MINSAP; 2020. [acceso: 24/08/2020]. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuación-Nacional-para-la-COVID-19_versión-1.6_mayo-2020.pdf
23. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 [acceso: 13/06/2020]; 307:2526–33. Disponible en: <http://intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/ARDSdefinition.JAMA.2012.pdf>
24. Ministerio de Salud Pública. Regulación No. 45-2007: Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. La Habana: CECMED; 2007. [acceso: 24/08/2020]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_4507_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf

25. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgwood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020 [acceso: 07/05/2020]; 2(7): e437-e445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
26. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J and Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 [acceso: 01/07/2020]; 8(7): 681-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 [acceso: 06/07/2020]; 395(10234): 1417–18. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
28. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 [acceso: 14/04/2020]; 81(1):6–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
29. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020 [acceso: 01/12/2020]; 217(6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
30. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 [acceso: 09/11/2020]; 191:145-7. Disponible en: <https://doi.org/j.thromres.2020.04.013>

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *María del Carmen Domínguez Horta, Rafael Venegas Rodríguez.*

Curación de datos: *Rafael Venegas Rodríguez, Anabel Serrano Diaz, Mabel Hernández.*

Análisis formal: *María del Carmen Domínguez Horta, Rafael Venegas Rodríguez, Anabel Serrano Díaz.*

Investigación: *Rafael Venegas Rodríguez, Anabel Serrano Diaz, Rubén Peña, Raúl Santana, Aliusha Rittoles Navarro, Inti Grecesqui Cruz, Liam Manuel Pérez Aguilera, Anadys Segura Fernández, Mabel Hernández Cedeño, Deyli Chacón Montano, Leticia del Rosario Cruz, Gerardo Guillen Nieto, María del Carmen Domínguez Horta.*

Metodología: *María del Carmen Domínguez Horta, Rafael Venegas Rodríguez, Anabel Serrano Diaz.*

Administración del proyecto: *María del Carmen Domínguez, Gerardo Guillén, Gillian Martínez, Deyli Chacón Montano, Leticia del Rosario Cruz.*

Recursos: *Gerardo Guillén, Gillian Martínez, Leticia Cruz, Deyli Chacón Montano.*

Supervisión: *María del Carmen Domínguez, Rafael Venegas.*

Validación: *María del Carmen Domínguez, Anabel Serrano, Rafael Venegas.*

Visualización: *María del Carmen Domínguez, Anabel Serrano, Rafael Venegas.*

Redacción – borrador original: *María del Carmen Domínguez, Anabel Serrano, Rafael Venegas.*

Redacción – revisión y edición: *María del Carmen Domínguez, Anabel Serrano, Rafael Venegas.*