

Péptido inmunomodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19

An immunomodulatory peptide CIGB-258 for the treatment of critical and severe COVID-19 patients

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

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

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

Mónica Bequet-Romero² <https://orcid.org/0000-0003-0351-857X>

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

Beatriz Santiesteban Lica¹ <https://orcid.org/0000-0002-7054-7517>

Ariana García¹ <https://orcid.org/0000-0003-1275-3520>

Pedro Rafel Aroche de Dios¹ <https://orcid.org/0000-0002-6834-2782>

Daniela Oliva Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7144-7676>

Leticia Rosario Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0002-7883-4586>

Idelsis Esquivel Moynelo² <https://orcid.org/0000-0002-0649-6794>

Maura García Sánchez² <https://orcid.org/0000-0003-2811-7676>

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: El CIGB-258 es un péptido inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias.

<http://scielo.sld.cu>

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

Objetivos: Establecer la frecuencia de dosis y el tiempo de tratamiento con el péptido CIGB-258, para pacientes críticos con COVID-19. Además, definir los criterios de uso y el esquema terapéutico del péptido, para pacientes graves con COVID-19.

Métodos: Se incluyeron 9 pacientes críticos y 3 pacientes graves. Las evaluaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio se registraron de acuerdo al protocolo establecido. Se obtuvieron muestras de suero antes y después del tratamiento con la CIGB-258, para la determinación de los biomarcadores de la inflamación.

Resultados: Se estableció el protocolo de actuación con el péptido CIGB-258, el cual consiste en la administración intravenosa de 1 mg del péptido cada 12 horas a los pacientes críticos. La dosis debe aumentarse a 2 mg cada 12 horas, para los pacientes que no muestren mejoría clínica y radiológica en 24 horas. Después de la extubación, los pacientes deben recibir 1 mg de CIGB-258 al día, durante otros tres días. Los pacientes graves deben recibir 1 mg de CIGB-258 cada 12 horas, hasta que resuelvan su condición clínica.

Conclusiones: CIGB-258 mostró un buen perfil de seguridad. El protocolo de actuación establecido contribuyó a que todos los pacientes críticos se recuperaran de la dificultad respiratoria y fueran extubados. Los pacientes graves mejoraron considerablemente. Los niveles de los biomarcadores asociados con hiperinflamación y las citocinas disminuyeron significativamente durante el tratamiento.

Palabras clave: COVID-19; tormenta de citocinas; hiperinflamación; HSP60; CIGB-258; jusvinza.

ABSTRACT

Introduction: CIGB-258 is an immunomodulatory peptide with anti-inflammatory properties.

Objectives: To establish the therapeutic schedule with CIGB-258 peptide for COVID-19 critically ill patients. In addition, to define the criteria for use and schedule of this peptide for COVID-19 seriously ill patients.

Methods: 9 critically ill patients and 3 seriously ill patients were included in this study. Clinical, radiological and laboratory evaluations were recorded according to the established protocol. Serum samples were obtained before and after treatment with CIGB-258, for the determination of the inflammation biomarkers.

Results: The therapeutic protocol was established with the CIGB-258 peptide, which consists of intravenous administration of 1 mg of peptide every 12 hours for critically ill patients. The dose should be increased to 2 mg every 12 hours, for patients who do not show clinical and radiological improvement in 24 hours. After extubation, patients should receive 1 mg of CIGB-258 daily, for another three days. Seriously ill patients should receive 1 mg of CIGB-258 every 12 hours, until their clinical condition resolves.

Conclusions: CIGB-258 showed an excellent safety profile. The established therapeutic protocol contributed to all critically ill patients recovering from respiratory distress and being extubated. Seriously ill patients improved considerably. The levels of the biomarkers associated with hyperinflammation and cytokines decreased significantly during treatment.

Keywords: COVID-19; cytokine storm; hyperinflammation; HSP60; CIGB-258; jusvinza.

Recibido: 27/08/2020

Aprobado: 30/09/2020

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con COVID-19 que transitan hacia estadios graves y críticos de la enfermedad, se caracterizan por desarrollar una inflamación sistémica exacerbada. Estos estadios, están mediados por la presencia en el torrente sanguíneo, de altas concentraciones de citocinas y biomarcadores inflamatorios, evento biológico conocido como “tormenta de citocinas”. A medida que la hiperinflamación progresa, los pacientes pueden llegar al colapso cardiovascular y al fallo múltiple de órganos, que los conduce a la muerte.⁽¹⁾

En este contexto, es vital la identificación y tratamiento de la hiperinflamación, para de reducir la mortalidad. Con este objetivo, en el mundo se recomiendan terapias aprobadas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes,⁽²⁾ sin embargo, estos fármacos son inmunosupresores potentes y el uso de estas terapias para tratar la COVID-19, puede conllevar a empeoramiento del estado general del paciente.

<http://scielo.sld.cu>

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

Bajo licencia Creative Commons 

Se ha comprobado que el virus persiste durante el transcurso de la enfermedad, y para contribuir a su eliminación eficaz, el sistema inmunológico no debe estar sometido a terapias inmunosupresoras.^(3,4)

Una alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19, es el péptido CIGB-258. En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), se diseñó y desarrolló dicho péptido (previamente denominado APL1 y posteriormente CIGB-814) para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, específicamente para la artritis reumatoide (AR).

El CIGB-258 es capaz de regular la respuesta inflamatoria, sin causar inmunosupresión. Este péptido fue diseñado a través de herramientas de la bioinformática y es derivado de un epitopo de células T de la proteína de estrés celular (HSP, del inglés *Heat Shock Protein*) de 60 kDa (HSP60).^(5,6) El epitope de células T identificado, fue modificado en un aminoácido, lo cual transformó el fenotipo TH1 (de inglés, *T helper*) del epitopo original en un péptido con propiedades inmunorreguladoras. Esta modificación lo convierte en un clásico APL (del inglés *Altered Peptide Ligands*).

Este APL induce mecanismos reguladores en diferentes sistemas experimentales. El péptido incrementa la frecuencia de las células T reguladoras (Treg).⁽⁷⁾ Además, este péptido inhibe la artritis reumatoide en dos modelos animales.^(3,8)

Estos resultados en la etapa preclínica de investigación, permitieron que el CECMED (Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, de Cuba) concediera la autorización para la evaluación del péptido en un estudio clínico fase I, en pacientes con AR (RPCEC00000238). En este ensayo clínico fase I, se demostró la seguridad, perfil farmacocinético y se obtuvieron evidencias preliminares de efecto terapéutico.⁽⁹⁾ El péptido indujo una disminución significativa de las citocinas IL-17 y del IFN- γ en los pacientes.⁽¹⁰⁾ Actualmente está en curso un ensayo clínico fase II en pacientes con AR (RPCEC00000230), para evaluar la eficacia y seguridad de este candidato terapéutico. Este ensayo es controlado, aleatorizado y a triple ciega. Hasta la fecha se han incluido 187 pacientes. Se observa un buen perfil de seguridad.

El conjunto de estos resultados, avalaron que el CECMED concediera el permiso, para el uso compasivo de este péptido, con el código CIGB-258 en el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19.

El objetivo del presente trabajo fue establecer la frecuencia de dosis y el tiempo de tratamiento con el péptido CIGB-258 para los pacientes críticos con la COVID-19, así como definir los criterios de uso del péptido y el esquema terapéutico para los pacientes graves con la COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó un estudio compasivo exploratorio, de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos⁽¹¹⁾ 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” y la Autoridad Reguladora de Cuba (CECMED) aprobaron el protocolo. Los pacientes o sus representantes legales, firmaron un consentimiento informado antes de la administración del péptido CIGB-258.

Este estudio fue registrado como RPCEC00000313 en el registro público cubano de ensayos clínicos.

Los pacientes fueron incluidos, entre el 31 de marzo y el 24 de abril de 2020, en el Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. Los pacientes fueron diagnósticos con la COVID-19 y tratados según el protocolo cubano de actuación contra la COVID-19.⁽¹²⁾

Se registraron las características demográficas, la clasificación clínica (condición crítica o grave) y las comorbilidades. Las pruebas de laboratorio, las radiografías de tórax y los resultados clínicos se registraron de acuerdo al protocolo establecido para este estudio (RPCEC00000313). El tratamiento con CIGB-258 propuesto inicialmente por los investigadores promotores, consistió en la administración intravenosa de 1 mg del péptido cada 24 horas para los pacientes críticos. Se obtuvieron muestras de suero antes del tratamiento con CIGB-258 (T0) y después de 24, 48, 72 y 96 horas de tratamiento.

Se midieron en el suero, los niveles de las citocinas: IL-6, TNF α e IL-10 usando el panel de perlas magnéticas de células T CD8 + humanas (HCD8MAG15K17PMX, EMD Millipore, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se obtuvieron mediante el analizador Luminex® y se procesaron en el software Milliplex Analyst v 5.1.0.0 (MAGPIX® y Milliplex EMD Millipore, Alemania).

Los datos de seguridad de los pacientes, fueron recolectados de acuerdo a la Resolución 45/2007⁽¹³⁾ de la Autoridad Reguladora de Cuba: “Requisitos para reportar eventos adversos en ensayos clínicos en curso, con base en las regulaciones de la OMS”.

Los eventos adversos, los signos vitales, las radiografías de tórax y las evidencias de efectos terapéuticos se compararon descriptivamente entre el valor inicial (T0) y los datos recopilados de los pacientes después de comenzar el tratamiento con CIGB-258.

Los parámetros de laboratorio, los niveles en suero de las citocinas se analizaron a través del paquete estadístico *GraphPad Prism*, versión 8.02 (GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.). Los datos se examinaron para determinar la normalidad y la igualdad de varianza con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Bartlett, respectivamente. Los niveles de PCR (proteína C reactiva) se expresaron como medias y las diferencias se analizaron con ANOVA y la prueba de Tukey. Se utilizaron las pruebas de de Kruskal-Wallis y Dunn para los niveles séricos de citocinas. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Nueve pacientes con COVID-19 clasificados como críticos, fueron incluidos en este estudio. Las características demográficas de los pacientes y comorbilidades se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 - Características demográficas de pacientes con COVID-19 tratados con CIGB-258

Pacientes en estado crítico			
No. de Caso	Edad	Sexo	Comorbilidades
1	70	M	Arritmia cardiaca
2	42	M	Hipertensión arterial Diabetes Obesidad
3	55	M	-
4	64	F	Hipertensión arterial
5	42	F	Tumor en glándulas adrenales Diabetes Obesidad Síndrome de Cushing Múltiples nódulos en tiroides
6	78	M	Cáncer de vejiga Diabetes
7	49	M	-
8	80	M	Hipertensión arterial Asma bronquial Isquemia cardiaca
9	60	F	Hipertensión arterial Obesidad Asma bronquial
Pacientes en estado grave			
No. de Caso	Edad	Sexo	Comorbilidades
1	19	M	-
2	76	M	Hipertensión arterial Diabetes Isquemia cardiaca
3	91	F	Diabetes Isquemia cardiaca

Antes del tratamiento con CIGB-258, todos los pacientes críticos presentaban el síndrome de dificultad respiratoria aguda, evidenciado por un cociente $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, según los criterios de Berlín.⁽¹⁴⁾

Los graves presentaron disnea, fiebre y fatiga. Fueron tratados con oxigenoterapia.

La mediana de edad fue de 61 años (recorrido 19 - 91). Solo 3 pacientes no presentaban antecedentes patológicos personales, los demás tenían una o más comorbilidades, que incluían: hipertensión, diabetes, obesidad, asma bronquial, cardiopatía isquémica y cáncer.

<http://scielo.sld.cu>

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

No se registraron eventos adversos asociados con el tratamiento del CIGB-258, durante la terapia o en la etapa de seguimiento. Antes del alta, todos los pacientes fueron sometidos a una tomografía computarizada y no se encontraron lesiones asociadas con eventos fibróticos en sus pulmones.

Establecimiento del protocolo de actuación con el péptido CIGB-258 para pacientes críticos con la COVID-19

A los 2 primeros pacientes críticos se les administró 1 mg del péptido CIGB-258 cada 24 horas, por vía i.v. Esta frecuencia de dosis se aplicó durante 48 horas. Se observó que entre las 4 y 6 horas, posterior a la administración, se producía mejoría de los parámetros de oxigenación.

A partir de estas observaciones y sobre la base del perfil de farmacocinética descrito en los estudios preclínicos en animales⁽¹⁵⁾ y el estudio de la farmacocinética en pacientes con AR,⁽¹⁶⁾ se realizaron modificaciones en el protocolo, que conllevaron a la reducción de la frecuencia de administración de 24 a 12 horas.

La observación estricta, sobre la evolución clínica, radiológica y los parámetros de laboratorio de los pacientes críticos ventilados, y posteriormente extubados, permitió precisar que es necesario extender el tratamiento con el péptido CIGB-258, durante 3 días después de la extubación, pero con una frecuencia de administración de 24 horas.

Hubo 2 pacientes con varias comorbilidades, en quienes no se evidenció mejoría clínica y radiológica en las primeras 24 horas de tratamiento, por lo cual se aumentó la dosis del péptido a 2 mg, con una frecuencia de 12 horas. Este incremento en la dosis indujo mejoría clínica y gasométrica de los 2 pacientes.

Establecimiento del protocolo de actuación con el péptido CIGB-258 para pacientes graves con la COVID-19

Al comprobarse el buen perfil de seguridad del tratamiento con el péptido CIGB-258 en los pacientes críticos, se propuso la extensión a pacientes graves, que presentaran los siguientes síntomas:

1. Fiebre sostenida por encima de 38 °C, combinada con los criterios 2 o 3 y 4.
2. Disnea que necesite oxigenoterapia, para mantener una saturación de oxígeno por encima de 93.

3. Polipnea mayor de 25 ventilaciones por minuto, que necesite oxigenoterapia, para mantener una saturación de oxígeno por encima de 93.
4. Lenguaje entrecortado que no le permita contar hasta 10.

Evolución clínica y radiológica de los pacientes

Siete pacientes críticos fueron tratados con 1 mg de CIGB-258 cada 12 horas. Dos fueron tratados con 2 mg cada 12 horas (tabla 1), ya que en estos no se observó mejoría clínica, gasométrica ni radiológica durante las primeras 24 horas. Todos los pacientes en estado crítico se recuperaron del distrés respiratorio y fueron extubados.

Una vez extubados, los pacientes permanecieron en terapia con CIGB-258 durante otras 72 horas. En el momento de redacción de este artículo, los 9 pacientes estaban de alta hospitalaria, atendidos en sus áreas de salud, según lo establecido por el Minsap. El promedio de estadía hospitalaria fue de 10 días, después de recibir el tratamiento con CIGB-258.

Los pacientes graves fueron tratados con 1 mg de CIGB-258 cada 12 horas. Expresaron notable mejoría en su estado clínico, después de 48 horas de tratamiento. La fiebre desapareció y no requirieron suplemento de oxígeno. Fueron dados de alta hospitalaria con un promedio de siete días, después de recibir el tratamiento con CIGB-258.

La mejoría clínica y gasométrica fue corroborada por radiología. En la figura 1 se muestran imágenes representativas de las radiografías de tórax de un paciente representativo (paciente 4).

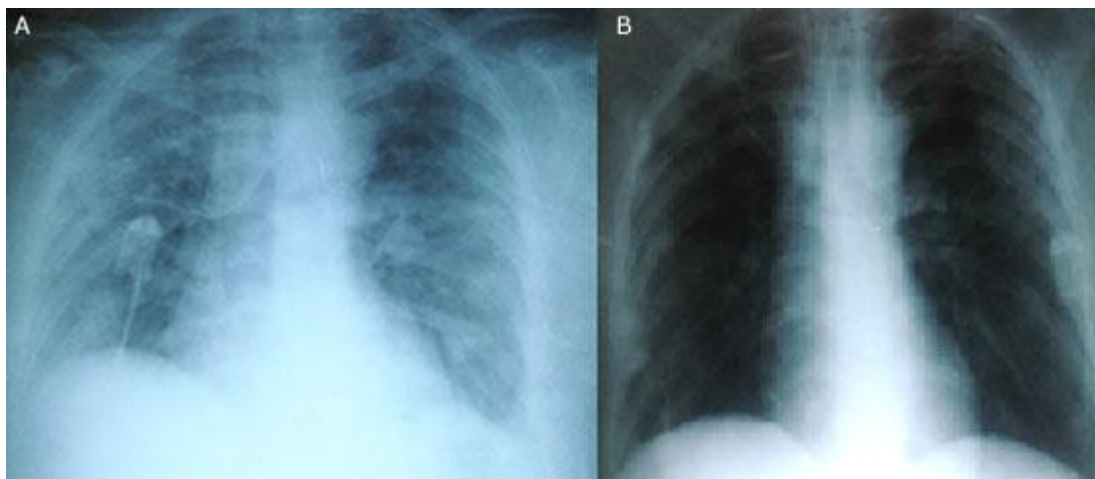


Fig. 1 - Evolución radiológica de un paciente crítico tratado con CIGB-258. A - Rx de tórax previa ventilación: se observan radiopacidades difusas en ambos hemitórax, compatibles con signos de distrés respiratorio. B - Rx de tórax previa extubación: mejoría radiológica de las lesiones previamente descritas.

La imagen antes del tratamiento con CIGB-258, es típica de distrés respiratorio. Esta radiografía de tórax, muestra opacidad en ambos hemitórax, con infiltrado perihiliar bilateral (Fig. 1A). El síndrome respiratorio resolvió con 4 días de tratamiento. Esta mejora radiológica se evidencia en la figura 1B.

Efecto del tratamiento con CIGB-258 sobre los biomarcadores de la hiperinflamación.

Los parámetros de laboratorio indican que los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, presentaron linfopenia y tendencia a la neutrofilia. Durante el transcurso del tratamiento, los niveles de linfocitos y neutrófilos alcanzaron valores normales. Los marcadores asociados a la hiperinflamación: PCR, ferritina, LDH, fibrinógeno, creatinina y transaminasas, se normalizaron durante el tratamiento (tabla 2).

Tabla 2 - Parámetros de laboratorio

Hemograma con diferencial	Rango normal	Antes del tratamiento Media (rango)	Tratamiento con CIGB-258	
			Día 2	Final de terapia
Leucocitos ($10^9/L$)	4 - 11	8,5 (3,1 - 15,7)	10,6 (4,6 - 24)	10,7 (4,2 - 17)
Plaquetas ($10^9/L$)	150 - 450	286 (172 - 406)	317 (189 - 507)	266 (93 - 397)
Neutrófilos (%)	50- 70	79 (53 - 98)	82 (71 - 92)	75 (68,8 - 87)
Linfocitos (%)	20 - 40	11,8 (9 - 16)	10,1 (4,2 - 14)	16,4 (11 - 24)
Panel metabólico				
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	47- 125	109 (66- 199)	99 (64- 186)	68,9 (59 - 98)
Fosfatasa alcalina (U/L)	100- 290	189 (143 - 250)	178 (139 - 260)	140 (82 - 191)
Lactato (mmol/L)	0,4 - 2,0	1,85 (1 - 2,3)	1,48 (1 - 1,9)	1,74 (1 - 2,4)
Marcadores de inflamación				
LDH (U/L)	230 - 460	1245 (596 - 3678)	660 (485 - 896)	463 (312 - 621)
Ferritina (ng/mL)	12,5 - 350	1295 (710 - 1768)	976 (45 - 1617)	387 (78 - 630)
Parámetros de coagulación				
TP (seg)	14 - 15	14,8 (14 - 17)	15,8 (14 - 18)	14 (13- 15)
TPT (seg)	21 - 40	30 (25 - 39)	32 (23 - 40)	27,8 (22 - 37)
Fibrinógeno (g/L)	2 - 4	3 (2,8 - 3,7)	3,1 (2,2 - 3,6)	2,3 (1,1 - 3,9)

LDH: Lactato deshidrogenasa, TP: Tiempo de protrombina, TPT: Tiempo parcial de activación de tromboplastina.

La cinética de PCR se muestra en la figura 2. Los niveles de este marcador disminuyeron significativamente durante el tratamiento con CIGB-258 en todos los pacientes (graves y críticos).

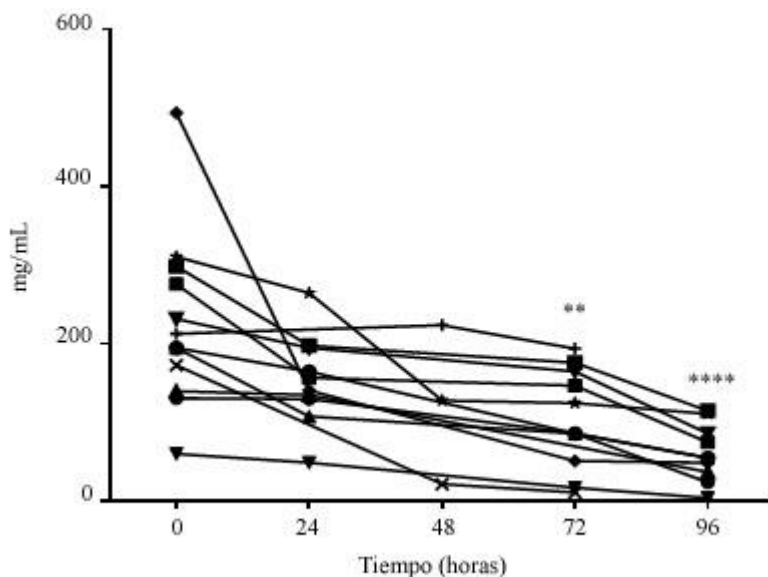


Fig. 2 - Efecto del CIGB-258 sobre los niveles de proteína C reactiva (PCR) para todos los pacientes (graves y críticos). Se obtuvieron muestras de suero antes del tratamiento (0) y a las 24, 48, 72 y 96 horas. Las diferencias se analizaron mediante ANOVA y la prueba posterior de Tukey (** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).

Se estudiaron además los niveles en sangre de las citocinas: IL-6, TNF α e IL-10 en pacientes críticos. Como se muestra en la figura 3, la terapia con CIGB-258 condujo a una reducción significativa de estas citocinas.

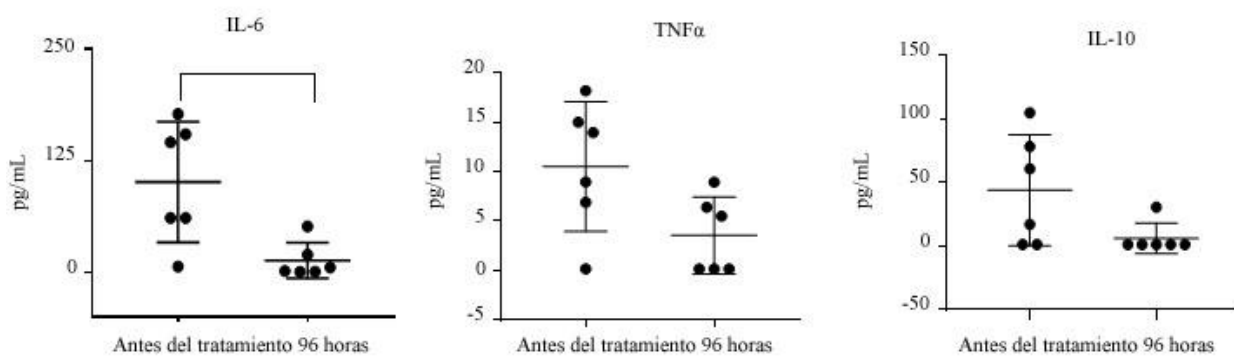


Fig. 3 - Efecto del péptido CIGB-258 sobre los niveles de citocinas: IL-6, TNF α e IL-10. Se obtuvieron muestras de suero antes del tratamiento (0) y a las 96 horas. Las diferencias se analizaron con las pruebas de Kruskal-Wallis y Dunn (* $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Los pacientes graves y críticos con la COVID-19, desarrollan el evento biológico denominado “tormenta de citocinas”, caracterizado por un aumento de las citocinas: IL-2, IL-17, TNF α , IL-6, entre otras. Este estado de hiperinflamación puede conducir a la muerte.^(2,17)

Estos hallazgos motivaron a diversos grupos de investigadores, a proponer el uso de fármacos aprobados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, estas terapias pueden ocasionar una inmunosupresión marcada.^(4,18)

El mecanismo de acción del péptido CIGB-258, se ha asociado con la inhibición de la inflamación en varios modelos inflamatorios experimentales y en pacientes con AR. Este péptido regula la magnitud de la respuesta inflamatoria, pero sin causar inmunosupresión.^(3,5,6,7,8)

El protocolo inicial de uso del péptido CIGB-258, proponía la administración de 1 mg de la molécula cada 24 horas, por vía i.v. La observación clínica evidenció que entre las cuatro y seis horas, posterior a la administración del péptido, se produce mejoría de los parámetros ventilatorios. Estas observaciones, unidas al hecho de que los estudios de farmacocinética y biodistribución del péptido, a través de tres vías: intravenosa, intradérmica y subcutánea, demostraron que la máxima concentración en sangre, la alcanza a la media hora y su aclaramiento ocurre en 6 horas,⁽¹⁵⁾ fueron la base para reducir el tiempo de administración a 12 horas.

Por otra parte, se observó que dos pacientes críticos, no evolucionaron de forma similar a los restantes durante las primeras 72 horas. Al analizar el perfil de farmacocinética del péptido y los resultados del excelente perfil de seguridad en los pacientes con AR,^(9,15,16) se decidió subir la dosis a 2 mg cada 12 horas, en quienes no se evidenciara mejoría clínica en las primeras 24 horas de tratamiento. Estos ajustes fueron cruciales para lograr una evolución satisfactoria en los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica.

La mejoría clínica y radiológica de los críticos, se asoció con una disminución de los niveles séricos de la PCR, la LDH, la creatinina y las citocinas: IL- 6, IL-10 y TNF α .

No se describió ningún efecto adverso asociado al tratamiento, resultados que coinciden con las investigaciones clínicas en pacientes con AR.⁽⁹⁾ Estos resultados sustentan el establecimiento de un protocolo de tratamiento con el CIGB-258 para pacientes graves, los cuales, según los marcadores séricos, la clínica y las imágenes radiológicas, podían transitar hacia un estado crítico, debido al proceso de hiperinflamación. Se les administró 1 mg del péptido cada 12 horas. La evolución fue favorable y se asoció a una disminución de los biomarcadores inflamatorios.

Estos resultados se corresponden con las propiedades farmacocinéticas del CIGB-258 y su perfil de biodistribución. La molécula se biodistribuye a múltiples órganos, incluidos los pulmones, cuando es administrado por vía i.v.⁽¹⁵⁾ Está bien descrito en la literatura que los monocitos, macrófagos y neutrófilos, están implicados en la patogenia del distrés respiratorio, ya que estas células secretan moléculas que median la inflamación.⁽¹⁹⁾

Li y otros⁽²⁰⁾ describieron el perfil de proteínas de las PBMC (células mononucleares periféricas, del inglés “*peripheral blood mononuclear cells*”) de pacientes con la COVID-19 en estado grave. Estos autores identificaron dos proteínas del SARS-CoV-2, que interactúan con el factor de transcripción NKRF, esta interacción produce la inducción de IL-8/IL-6, lo que conduce a la activación y migración de neutrófilos a los pulmones infectados. Estos hallazgos coinciden con resultados previos, pues el análisis del perfil de proteínas que induce el CIGB-258 en PBMC aisladas de pacientes con AR, puede interferir con la activación de neutrófilos y macrófagos alveolares.⁽²¹⁾

Por otra parte, los pacientes de esta serie tenían linfopenia. La linfopenia se correlaciona con niveles altos de IL-6, IL-10 y TNF- α séricos.^(22,23) Estas tres citocinas disminuyeron, y los niveles de linfocitos se normalizaron gradualmente durante el tratamiento con el CIGB-258.

Estos resultados se correlacionan con el hecho de que el CIGB-258 aumenta los niveles de Treg.^(3,5,6) Las Treg limitan la activación de las células T y reducen eficazmente los niveles de citocinas proinflamatorias, asociadas con la tormenta de citocinas en los pacientes con COVID-19.^(24,25)

Los niveles de leucocitos, creatinina, ferritina y LDH se normalizan gradualmente durante el tratamiento en todos los pacientes. Estos resultados preliminares son alentadores y sugieren que el CIGB-258 puede ejercer un amplio espectro de actividades biológicas, que pueden limitar la cascada inflamatoria en los pacientes con COVID-19, en fase grave y crítica.

La extensión del CIGB-258 a otros hospitales de Cuba, ocurrió el 27 de abril del 2020. Hasta la fecha de redacción de este artículo, se han tratado 75 pacientes cubanos. El porcentaje de sobrevida global es superior al 90 %.

El tratamiento con el péptido CIGB-258 ha sido seguro para los pacientes y ha reducido la mortalidad en críticos y graves con la COVID-19 en Cuba. Estos resultados fueron la base para que el CECMED emitiera la autorización de uso de emergencia del CIGB-258, con el nombre comercial de Jusvinza, para lo cual fue crucial el establecimiento del protocolo de actuación descrito en este trabajo.

CIGB-258 mostró un buen perfil de seguridad. El protocolo de actuación establecido contribuyó a que todos los pacientes críticos se recuperaran de la dificultad respiratoria y fueran extubados. Los pacientes graves mejoraron considerablemente. Los niveles de los biomarcadores asociados con hiperinflamación y las citocinas disminuyeron significativamente durante el tratamiento.

Agradecimientos

Lo autores dedican este trabajo al Comandante en Jefe Fidel Castro, artífice del desarrollo médico y científico de Cuba.

Agradecen a los servicios médicos de la Fuerzas Armadas Revolucionarias, al colectivo de trabajadores del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto” y del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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]; 8:420-422. Disponible en: <https://covid-19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/1079/1/105281.pdf>
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020[acceso: 29/07/2020];395(10229):1033–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>

3. Capraa R, DeRossia N, Mattiolib 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>
4. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144601/>
5. 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: 21/12/2010]; 44(6):471-82. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08916934.2010.550590>
6. van Eden W, van der Zee R and Prakken B. Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2005[acceso: 06/10/2011]; 5(suppl 3):318–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.058495>
7. Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon, Jager W, Parda 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: 07/10/2013]; 21:735–744. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12192-016-0698-0>
8. Lorenzo N, Altruda F, Silengo L and 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: 13/02/2016]; 17:209–216. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0412-7>
9. 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. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Maria_Dominguez_Horta/publication/323265216_Phase_I_Clinic

[al 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/links/5a8adef8aca272017e62ae6e/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.pdf](#)

10. Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM, et al. CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2019[acceso: 05/11/2018]; 38(3):955–960. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415439/>

11. 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): 2191-2194. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714/>

12. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la covid-19: versión 1.4. La Habana: Minsap; 2020. [acceso: 24/08/2020]. Disponible en:

https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuaci%3%b3n-Nacional-para-la-COVID-19_versi%3%b3n-1.4_mayo-2020.pdf

13. 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.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-07_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf

14. 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/ARDS%20definition.%20JAMA.%202012.pdf>

15. Domínguez MC, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G and 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):133-140. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802366/>

<http://scielo.sld.cu>

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

-
16. 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: 130-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.030>
17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020[acceso: 30/06/2020];46(5): 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
18. Capraa R, DeRossia N, Mattiolib F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani M, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *European Journal of Internal Medicine.* 2020[acceso: 06/08/2020]; 76: 31–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>
19. Bendib I, Chaisemartin I, Vanessa G, Schlemmer F, Maitre B, Hùe S, et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Elevated in Patients with Pneumoniarelated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2019[acceso: 05/05/2020]; 130: 4. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002619>
20. Li J, Guo M, Tian X, Wang X, Yang X, Wu P, et al. Virus-host interactome and proteomic survey reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *Med.* 2020[acceso: 30/04/2020]; 1:1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.07.002>
21. González M, González R, Hernández M, Bequet M, Rosario L, Grecesqui I, et al. CIGB-258, An Immunomodulatory Peptide for the Treatment of a COVID-19-associated Hepatic Encephalopathy: A Case Report. Preprint from Preprints. 2020[enviado: 09/09/2020; acceso: 09/09/2020]: [aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202009.0240/v1>
22. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. Preprint from MedRxiv. 2020[enviado: 27/02/2020; acceso: 27/02/2020]:[aprox. 17 pant.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643>
23. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020[acceso: 20/06/2020]; 11:[aprox. 7 pant.]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>

24. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020[acceso: 25/04/2020]; 130(5):2620-2629. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/137244>
25. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 [acceso: 23/05/2020]; 71(15): 762-768. Disponible en: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/es/covidwho-7937>

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses

Contribuciones de los autores

Rafael Venegas Rodríguez: el investigador principal del estudio, participó en el diseño y la ejecución del ensayo, realizó la recogida de los datos y revisó el manuscrito.

Rubén Peña Ruiz: participó en la ejecución del ensayo y revisó el manuscrito.

Raúl Santana Sánchez: participó en la ejecución del ensayo y revisó el manuscrito.

Mónica Bequet-Romero: participó en la determinación de las citocinas y revisó el manuscrito.

Mabel Hernández-Cedeño: participó en la determinación de las citocinas, confeccionó las figuras, tablas y revisó el manuscrito.

Beatriz Santiesteban Licea: participó en la ejecución del ensayo y revisó el manuscrito.

Ariana García: participó en la ejecución del ensayo y revisó el manuscrito.

Pedro Rafael Aroche de Dios: participó en la ejecución del ensayo y revisó el manuscrito.

Daniela Oliva Pérez: participó en la ejecución del ensayo y revisó el manuscrito.

Leticia Rosario Cruz: participó en la recogida de los datos y revisó el manuscrito.

Idelsis Esquivel Moynelo: fue la coordinadora principal del sitio clínico.

Maura García Sánchez: fue coordinadora del sitio clínico.

Gillian Martínez-Donato: gerente del proyecto, participó en el diseño y revisó el manuscrito.

Gerardo Guillén-Nieto: participó en el diseño y revisó el manuscrito.

María del Carmen Domínguez-Horta: fue líder científico del proyecto, participó en el diseño, la ejecución del ensayo y redactó el manuscrito.

Los autores se hacen individualmente responsables de todo el contenido del artículo.