

Eficacia del péptido Jusvinza en la neumonía grave secundaria a la infección por SARS-CoV-2

Efficacy of Jusvinza peptide in severe pneumonia secondary to SARS-CoV-2 infection

Rafael Miranda Pedroso^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-3036-1865>

¹Universidad de Ciencias Médicas Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del Río, Cuba.

²Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Doctor León Cuervo Rubio, Departamento de Atención al Grave. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mirandapedroso1965@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Jusvinza es un péptido ligando alterado inhibidor de la citoquina IL-17.

Objetivo: Demostrar la eficacia de Jusvinza en los pacientes graves y críticos con neumonía grave secundaria a la infección por SARS-CoV-2.

Métodos: Estudio epidemiológico, retrospectivo, realizado en cuidados intensivos del Hospital Provincial Doctor León Cuervo Rubio, Pinar del Río (marzo del 2020 a julio del 2021). La información se obtuvo de las historias clínicas de 123 pacientes graves y críticos con diagnóstico de neumonía grave por COVID-19. Se estudiaron variables de respuesta (administración de Jusvinza y su relación con el estado al egreso, condición de los pacientes, modalidad de ventilación mecánica), variables humorales y clínicas antes y después del tratamiento y su eficacia. Se usó el programa estadístico MEDCAL.

Resultados: Se administró Jusvinza al 76,42 % de los pacientes, la mayoría de ellos egresó vivo 65 (52,85 %), los graves tuvieron mejor evolución (34; 36,17 %), con mortalidad muy baja (4; 4,26 %), así como los no ventilados (24; 25,53 %), con baja mortalidad (2; 2,13 %). Aumentó la probabilidad de egresar vivos (OR: 1,58; IC: 0,6703-3,7347; p = 0,2951), disminuyó el riesgo de morir en un 8,5 % (IC: 16,38-16,547). Hubo una mejor evolución de las variables clínicas y humorales de los egresados. Se necesita tratar 11,7 (IC: 11,48-11,947) pacientes para obtener el beneficio.

Conclusiones: Jusvinza demuestra ser un medicamento eficaz, aumenta la probabilidad de egresar vivos, disminuye el riesgo de morir y no presenta reacciones adversas significativas.

Palabras clave: péptido ligando alterado; eficacia; estado al egreso; ventilación mecánica.

ABSTRACT

Introduction: Jusvinza is an altered peptide ligand inhibitor of the cytokine IL-17.

Objective: To specify the efficacy of Jusvinza in severe and critical patients with severe pneumonia secondary to SARS-Cov-2 infection.

Methods: Retrospective epidemiological study, carried out in intensive care at the Doctor León Cuervo Rubio Provincial Hospital, Pinar del Rio from March 2020 to July 2021, the information was obtained from medical records, a database was created in Excel, the variables were grouped in tables according to affinity and distributed according to absolute and relative frequencies, binary qualitative variables (Odds ratio, absolute risk reduction and number needed to treat with 95% confidence interval), arithmetic mean, range to specify the evolution for the clinical and humoral variables, the statistical software MEDCAL was used.

Results: When Jusvinza is administered to 76.42% of the patients, the majority are discharged alive 65 (52.85%), the severe ones have a better evolution 34 (36.17%) with very low mortality 4 (4.26%), as well as the non-ventilated 24 (25.53%), mortality 2 (2.13%), those who are discharged alive have a better evolution of the clinical and humoral variables, and the probability of being discharged alive increases (OR 1.58 CI 0.6703 to 3.7347 P 0.2951), decreases the risk of dying by 8.5% (CI 16.38 to 16.547) and 11.7 (CI 11.48 to 11.947) patients need to be treated to obtain the benefit of the drug.

Conclusions: Jusvinza proves to be an effective medication, increases the probability of being discharged alive, decreases the risk of dying and does not present significant adverse reactions.

Keywords: altered pectin ligand; efficacy; discharge status; mechanical ventilation.

Recibido: 05/05/2022

Aprobado: 25/05/2022

Introducción

La actual epidemia de COVID-19 es causada por un tipo de coronavirus denominado SARS-CoV-2, el cual tiene una alta agresividad y provoca una elevada mortalidad.⁽¹⁾

La infección por SARS-CoV-2 se detectó por primera vez en la República Popular de China en la provincia de Wuhan el 20 de diciembre del 2019. A partir de ese momento la enfermedad progresó rápidamente, por lo que en breve tiempo la OMS la consideró como una nueva pandemia.⁽²⁾

Muchos investigadores como *Bhimraj* y otros⁽³⁾ han demostrado que existe poca evidencia científica sobre el efecto beneficioso de los medicamentos usados desde el inicio de la pandemia, por lo que a nivel internacional hay una evolución constante de los protocolos de salud.

Las citoquinas son proteínas que elaboran ciertas células inmunitarias y no inmunitarias, y que tienen un efecto en el sistema inmunitario. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, y su acción fundamental es la regulación del mecanismo de la inflamación: hay citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁽⁴⁾

Se ha podido comprobar que la mayoría de los pacientes que desarrollan un síndrome de dificultad respiratorio severo y fallecen presentan en sangre un alto nivel de linfocitos T cooperadores 17 (linfocitos Th 17) e interleucina 17A (IL-17A), las cuales inducen la liberación de otras sustancias proinflamatorias como la interleucina 1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína inflamatoria de macrófagos-2 (MIP-2), la proteína inducible por interferón-10 (IP-10) que, junto a las metaloproteinasas de matriz (enzimas proteolíticas que utilizan zinc o cobalto para su funcionamiento), producen un daño pulmonar grave, de ahí el nombre de la IL-17 “amplificador silencioso de la COVID-19”.^(5,6,7,8)

En Cuba la infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en el principal problema de salud debido a su elevada incidencia en la población, por lo que ha surgido un movimiento científico para su control y erradicación. La creación del medicamento Jusvinza en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) es un ejemplo de ello.

La Jusvinza^(9,10) o CIGB 258 es un péptido ligando alterado, APL (del inglés *altered peptide ligands*), cuyo mecanismo de acción es disminuir la producción de IL-17, la cual es producida por los linfocitos Th 17.

Los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 en la provincia de Pinar del Río aparecieron en marzo del 2020 y en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Doctor León Cuervo Rubio (HPCQD), cuyas terapias intensivas son las encargadas de ingresar la mayoría de los pacientes graves y críticos con neumonía grave.

El tratamiento de estos pacientes es protocolizado, y Jusvinza es uno de los medicamentos. No se conoce investigación alguna a nivel provincial ni realizada en terapia intensiva que muestre sus efectos beneficiosos. Por ello el propósito de este estudio es demostrar la eficacia del péptido ligando alterado (Jusvinza) en los pacientes graves y críticos con neumonía grave secundaria a la infección por SARS-CoV-2.

Métodos

Se realizó un estudio epidemiológico, analítico, observacional (cohorte retrospectiva) de la totalidad de los pacientes con diagnóstico de neumonía grave secundaria a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), ingresados en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Doctor León Cuervo Rubio, de la ciudad de Pinar del Río, entre marzo del 2020 a julio del 2021.

Criterios de inclusión: pacientes graves y críticos con el diagnóstico de neumonía grave confirmada mediante radiografía de tórax o TAC de tórax, ingresados en las unidades de cuidados intensivos con resultado de PCR positivo en tiempo real de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19); ambos sexos; mayores de 20 años de edad.

Criterios de exclusión: pacientes graves y críticos con diagnóstico de neumonía grave por infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), fallecidos en las primeras 24 horas de ingreso.

Criterios de eliminación: pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos con el diagnóstico de neumonía grave que no presenten la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), confirmada por PCR negativo en tiempo real.

Finalmente, la muestra quedó conformada por 123 pacientes.

Para la recolección de la información se elaboró una ficha clínica soportada en Excel 2013, la cual contenía todas las variables necesarias en el estudio:

- Principal: estado al egreso de los pacientes (vivos, fallecidos).
- Secundarias: estado del paciente (grave, crítico estable, crítico inestable); modalidad de ventilación mecánica (invasiva, no invasiva, no ventilados); variables humorales (conteo global de linfocitos, relación neutrófilos-linfocitos, deshidrogenasa láctica, ferritina y creatinina); variables clínicas (relación saturación de oxígeno / fracción inspiratoria de oxígeno según modificación de Kigaly).
- Variables de respuesta: administración de Jusvinza y su relación con el estado del paciente al egreso; condición de los pacientes; modalidad de ventilación mecánica; variables humorales y clínicas antes y después del tratamiento y eficacia.

Las variables se agruparon en tablas según afinidad y se distribuyeron según frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó variables cualitativas binarias o dicotómicas: *odds ratio*, reducción absoluta de riesgo y número necesario a tratar. Se usó un intervalo de confianza del 95 %.

Para las variables cuantitativas o continuas se empleó la media aritmética, rango para precisar la evolución de las variables clínicas y humorales después del tratamiento. Se usó el programa de análisis estadístico MEDCAL versión 18.0.

La dosis de Jusvinza administrada fue la sugerida por los expertos en el protocolo nacional.⁽¹¹⁾

Resultados

La tabla 1 muestra que la mayoría de los pacientes que egresaron vivos recibieron tratamiento con Jusvinza (94; 76,42 %) y de estos el mayor número egresó vivos (65; 52,85 %).

Tabla 1 - Relación entre la administración de Jusvinza y el estado al egreso en pacientes graves y críticos con infección por SARS-CoV-2, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Doctor León Cuervo Rubio, Pinar del Río, Cuba

Administración de Jusvinza	Estado al egreso				Total	
	Vivos		Fallecidos		No.	%
	No.	%	No.	%		
Sí	65	52,85	29	23,57	94	76,42
No	17	13,82	12	9,76	29	23,58
Total	82	66,67	41	33,33	123	100

Fuente: Historia clínica.

La relación entre la administración de Jusvinza, la condición de los pacientes y el estado al egreso demuestra que el mayor número de pacientes que egresó vivo fueron los graves (34; 36,17 %) y con una mortalidad muy baja (4; 4,26 %) (Tabla 2).

Tabla 2 - Relación entre la administración de Jusvinza, la condición de los pacientes y el estado al egreso de los pacientes graves y críticos con infección pos-SARS-CoV-2

Condición de los pacientes	Estado al egreso				Total	
	Vivos		Fallecidos		No.	%
	No.	%	No.	%		
Crítico estable	25	26,59	14	14,89	39	41,48
Crítico inestable	6	6,39	11	11,70	17	18,09
Grave	34	36,17	4	4,26	38	40,43
Total	65	69,15	29	30,85	94	100

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 3 se aprecia que los pacientes no ventilados en quienes se usó el alto flujo con dispositivos tipo Ventury fueron los de mayor supervivencia cuando se administró Jusvinza (24; 25,53 %).

Tabla 3 - Relación entre la administración de Jusvinza, la modalidad de ventilación mecánica artificial, los pacientes no ventilados y el estado al egreso de los pacientes graves y críticos con infección pos-SARS-CoV-2

Modalidad de ventilación mecánica	Estado al egreso				Total	
	Vivos		Fallecidos			
	No.	%	No.	%	No.	%
Invasiva	18	19,15	18	19,15	36	38,30
No invasiva	23	24,47	9	9,57	32	34,04
No ventilados (alto flujo, dispositivo Ventury)	24	25,53	2	2,13	26	27,66
Total	65	69,15	29	30,85	94	100

Fuente: Historia clínica.

La tabla 4 enuncia que los pacientes que egresaron vivos tuvieron una buena evolución humoral y clínica después de la administración de Jusvinza.

Tabla 4 - Relación de las variables humorales y clínicas antes y después de la administración de Jusvinza y estado al egreso de los pacientes graves y críticos con infección por SARS-CoV-2

Variables	Antes de la administración de Jusvinza	Después del tratamiento con Jusvinza	
	n = 94	Vivos n = 65	Fallecidos n = 29
Conteo global de linfocitos (+1500 o $1,5 \times 10^9$)	1,940 (1,632-2,249)	2,956 (2,750-3,162)	1,022 (0,831-1,213)
Índice neutrófilos/linfocitos (< 3)	5,5 (4,0-6,5)	1,33 (1,04-1,61)	10,33 (5,8-14,9)
LDH (200-400 U/L)	424 (350-498)	129,1 (112,7-145,4)	679 (633,6-724,5)
Ferritina (17,5-322 $\mu\text{g/L}$)	423 (296,5-551,1)	93,2 (71,3-115,2)	524 (442,3-607,1)
Relación plaquetas/linfocitos	189 (147-232)	83,3 (62,9-103,8)	501,7 (259,02-1262,4)
Creatinina (80-110 mmol/L)	139,9 (115,9-163,9)	93,2 (89,6-96,7)	217,8 (192,5-243,09)
Relación SO_2/FiO_2 (según modificación de Kigaly + 458)	198 (176-220) 261(239 a 282)	466 (464,7-468,7)	125 (116,7-133,5)

$p > 0,05$.

Fuente: Historia clínica.

Jusvinza demostró ser un medicamento eficaz porque aumentó la probabilidad de que el paciente egresara vivo (65; 52,85 %) (OR: 1,58; IC: 0,6703-3,7347; $p = 0,2951$), redujo el riesgo de fallecer

(RAR: 8,5; IC: 16,38-16,547), así como el número de individuos a tratar para obtener el beneficio fue de 11,7 (IC: 11,48-11,947) (Tabla 5).

Tabla 5 - Eficacia de la Jusvinza en los pacientes graves y críticos con infección por SARS-CoV-2

Medicamento Jusvinza	Estado al egreso					
	Vivos		Fallecidos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	65	52,85	29	23,57	94	76,42
No	17	13,82	12	9,76	29	23,58
Total	82	66,67	41	66,67-33,33	123	100
Evaluación						
OR	IC (95 %)	<i>p</i>	NNT	IC (95 %)	RAR (%)	IC (95 %)
1,5822	0,6703-3,7347	0,2951	11,714	11,48-11,947	8,5	-16,38-16,547

OR: *odds ratio*; *p*: probabilidad; IC: intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT: número necesario a tratar.

Fuente: Historia clínica.

Discusión

Es preciso explicar que durante el tratamiento de los pacientes con Jusvinza no se registró reacciones adversas.

Los resultados del estudio muestran que la mayoría de los pacientes graves y críticos a los que se les administró Jusvinza egresaron vivos. El autor es del criterio que lo demostrado en la investigación se debe al mecanismo de acción del medicamento el cual inhibe la liberación de la IL-17, que se encuentra aumentada en los pacientes que evolucionan hacia el estadio 3 de la enfermedad o presentan hiperinflamación en la que se genera un caos a nivel sistémico debido a la liberación de otras citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, interferón alfa, etc.), cuya liberación es inducida precisamente por sus niveles elevados.

Venegas Rodríguez y otros⁽¹²⁾ en una investigación sobre el efecto de la Jusvinza demostraron que el 85 % de los pacientes tratados se recuperaron y recibieron el alta médica, resultado que difiere del expuesto por el autor, ya que el número de casos estudiados fue mayor y el porcentaje de egresos vivos, menor.

Iastrebner y otros⁽¹³⁾ en un estudio sobre ruxolitinib en la COVID-19 grave informaron una tendencia a una tasa de mortalidad más baja en pacientes críticos, lo cual no coincide con el resultado mostrado por el autor, pues los pacientes a los cuales se les administró el péptido CIGB 258 tuvieron mayor sobrevida.

En otro estudio hecho por *Sarmiento* y otros⁽¹⁴⁾ de 18 pacientes que no respondían al uso de esteroides, se les administró un inhibidor de las citoquinas Janus: 10 evolucionaron con respuesta favorable y egresaron vivos, lo que tampoco coincide con el resultado del presente estudio.

La condición de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 al ingreso en la unidad de cuidados intensivos (graves, críticos estables e inestables) es un factor determinante en la buena evolución. Este estudio demuestra que los pacientes con mejor evolución al administrar Jusvinza fueron los graves; en cambio, los críticos inestables no tuvieron una buena respuesta, debido al alto grado de deterioro causado por la enfermedad y los factores de riesgo sociodemográficos. Los críticos inestables, a diferencia de los graves, son pacientes que presentan un peligro inminente para su vida debido al fallo multiorgánico secuencial.

El estudio del autor no concuerda con el de *Venegas-Rodríguez*⁽¹⁵⁾ en cuanto a número de casos estudiados y evolución de los pacientes. Estos autores también emplearon el inmunomodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos, y concluyeron que todos los pacientes críticos se recuperaron de la dificultad respiratoria y fueron entubados y los pacientes graves mejoraron considerablemente.

Dominguez Horta y otros⁽¹⁶⁾ en su investigación demostraron que el tratamiento con CIGB-258 evitó la evolución desfavorable de los pacientes de graves a críticos, resultado que concuerda con el mostrado por el autor donde graves y críticos estables tuvieron una mejor evolución que los críticos inestables, cuya mortalidad fue elevada a pesar del tratamiento.

Los resultados mostraron que los pacientes con insuficiencia respiratoria necesitaron soporte de oxígeno (único servicio en Cuba que utiliza el alto flujo con dispositivo Ventury), pero no ventilatorio, y cuando se les administró Jusvinza tuvieron una mejor evolución que el resto.

Para el autor resulta evidente que la forma crítica de la enfermedad se acompaña de una reacción inmunitaria fulminante caracterizada por una infiltración pronunciada de macrófagos y monocitos a nivel alveolar, así como de linfocitos Th 17 e IL-17A, lo cual estimula la producción de otras citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 e IL-12), interferón alfa, factor de crecimiento endotelial vascular, además de un nivel elevado de metaloproteasas que generan un daño alveolar grave asociado a una fibrosis pulmonar precoz, que amerita ventilación mecánica invasiva y que en la mayoría de los casos es irreversible. Por tanto, el efecto de Jusvinza es menor en este tipo de casos, por lo que sería conveniente el uso de este medicamento de forma precoz.

Los pacientes que presentaron neumonía grave y que no necesitaron soporte ventilatorio tuvieron niveles más bajos de IL-17A;^(17,18) la enfermedad fue menos agresiva, de ahí que tuvieron una mejor respuesta al uso de Jusvinza.

Neubauer y otros,⁽¹⁹⁾ en su estudio sobre el uso de ruxolitinib en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), concluyeron que el tratamiento fue bien tolerado y 13 pacientes sobrevivieron al menos los primeros 28 días de tratamiento, resultado que difiere al del autor donde es mayor el número de casos que recibieron el tratamiento y egresaron vivos.

Mortara y otros⁽²⁰⁾ en su ensayo clínico señalaron que el ruxolitinib redujo rápidamente la inflamación sistémica, mejorando así la función respiratoria y la necesidad de apoyo de oxígeno, lo cual evitó la progresión de la enfermedad y el uso de ventilación invasiva, resultado similar al obtenido por el autor con el uso de Jusvinza en la insuficiencia respiratoria aguda, la cual mejora el pronóstico y la evolución de los pacientes.

Vannucchi y otros⁽²¹⁾ en un estudio de 218 pacientes con neumonía grave tratados con ruxolitinib hallaron que el 87,2 % de los pacientes permanecieron vivos y mejoraron en el soporte de oxígeno, resultado que solo concuerda con el presente estudio en cuanto a la deshabitación del soporte de oxígeno donde la mayoría de los egresados tuvo una evolución favorable.

Los pacientes a los que se les administró Jusvinza y egresaron vivos tuvieron una evolución favorable de sus variables humorales y clínicas con respecto al resto del grupo (fallecidos). El resultado según los criterios del autor se debe al efecto de Jusvinza como inhibidor de la IL-17, lo cual inhibe la liberación del resto de las citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la inflamación sistémica, lo cual se manifiesta en mejoría del soporte de oxígeno y la relación ventilación/perfusión.

Estudios recientes⁽²²⁾ muestran que cuando se compara a los individuos gravemente afectados con los menos graves los niveles de leucocitos y neutrófilos son elevados, mientras que el de linfocitos es bajo, sobre todo en los pacientes de peor pronóstico lo cual también ocurrió en este estudio.

Otros estudios^(23,24) hallaron que la combinación de IL-17 y el factor de necrosis tumoral alfa es responsable de crear en el individuo gravemente enfermo un estado procoagulante y protrombótico, lo que se evidencia desde el punto de vista humoral con niveles elevados del dímero D, la disminución del conteo de plaquetas y fibrinógeno.

La Jusvinza fue eficaz según los resultados mostrados por el autor: aumentó la probabilidad de egresar vivo en 1,58 veces cuando se administra a los pacientes graves y críticos con neumonía grave en el curso de la infección por SARS-CoV-2 y redujo en un 8,5 % el riesgo de morir; además los pacientes tratados no tuvieron reacciones adversas al medicamento.

El péptido CIGB-258 tuvo eficacia y efectividad producto de su mecanismo de acción al disminuir los niveles circulantes de IL-17 junto a los Th 17, que a nivel pulmonar producen un daño grave caracterizado por aumentar la síntesis y secreción de colágeno, transición del epitelio mesenquimal de las células epiteliales, suprimir los mecanismos que regulan la fibrosis pulmonar, promover la

apoptosis de las células del epitelio alveolar, así como modular la formación de trombos arteriales, actuar sobre el músculo liso y el epitelio respiratorio, induciendo hiperreactividad bronquial.^(25,26,27)

Hueda Zavaleta y otros⁽²⁸⁾ en su investigación estudiaron a 24 pacientes que recibieron tocilizumab: el 87,5 % de los pacientes presentaron mejoría clínica y un 12,5 % fallecieron; la mayoría presentó efectos adversos secundarios al medicamento.

Existen otros estudios en Cuba^(12,15,16) que han demostrado la eficacia de Jusvinza en el tratamiento de pacientes graves y críticos con infección por SARS-CoV-2, en los cuales la mayoría de los pacientes egresaron vivos, así como tuvieron mayor sobrevida.

Fu y otros⁽²⁹⁾ en un trabajo sobre el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con SDRA expresaron que el tocilizumab fue un tratamiento eficaz en pacientes graves de COVID-19 para calmar la tormenta inflamatoria y reducir la mortalidad, al igual que ocurre con Jusvinza para disminuir la mortalidad en los pacientes con las formas graves de la COVID-19.

Las limitaciones del estudio consistieron en no poder contar con medios diagnósticos para determinar los niveles de IL-17 y Th 17 y la falta de gasómetro.

Las líneas futuras de la investigación deben ir encaminadas a demostrar los beneficios del medicamento cuando se usa de forma precoz.

Conclusiones

La Jusvinza es un medicamento eficaz clínica- y estadísticamente, debido a que cuando se administra aumenta la probabilidad de que los pacientes egresen vivos, disminuya el riesgo de morir y no presenten reacciones adversas significativas. Sin embargo, resultó menos efectiva en el grupo de pacientes críticos inestables, por lo que se debe administrar de forma precoz.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Sanidad; España. Actualización n.º 13. Neumonía por nuevo coronavirus (2019-nCoV) en Wuhan, provincia de Hubei (China). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [Acceso 01/05/2022]. Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_13_2019-nCoV_China.pdf 15/04/2020

2. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones de la Organización Panamericana de la Salud con respecto a la propagación del nuevo coronavirus emergente. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2020 [Acceso 01/05/2022]. Disponible en:

https://www.paho.org/bol/index.php?option=com_docman&view=download&alias=153-revisada-consideraciones-de-la-ops-ncov-china-final&category_slug=technical-documentation&Itemid=1094

3. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;Ciaa478. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
4. Sarzi Puttini P, Giorgi V, Sirroti S, Marroto D, Ardizzone S, Rizzardini G, *et al.* COVID-19, cytokines and immunosuppression: we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020 [Acceso 01/05/2022];38(2):337-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202240/>
5. Chen N, Zhou MX, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lancet*. 2020;(20):507-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
6. Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S. La entrada de células del SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de la proteasa clínicamente probado. *Cell*. 2020;18:271-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
7. Leija Martínez JJ, Huang F, del Río Navarro BE, Sánchez Muñoz F, Muñoz Hernández O, Giacoman Martínez A. IL-17A y TNF- α como posibles biomarcadores del síndrome de dificultad respiratoria aguda y mortalidad en pacientes con obesidad y COVID-19. *Medicina Hipótesis*. 2020;144:109935. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109935>
8. Maione F, Marco Casillo G, Raucci F, Salvatore C, Ambrosini G, Costa L, *et al.* Interleucina-17A (IL-17A): un amplificador silencioso de COVID-19. *Biomedicina y Farmacoterapia*. 2021;142:111980. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111980>
9. Sánchez González C. Jusvinza. *Rev Cubana Farmacia*. 2021 [citado 26 Abr 2022];54(1). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/569>
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 01/05/2022];38(3):955-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415439/>
11. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. La Habana, enero 2021. [Acceso 15/01/2021] Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2021/03/Protocolo-COVID19-Cuba_versi%C3%B3n-1.6.pdf
12. Venegas-Rodríguez R, Serrano-Díaz A, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Rittoles-Navarro A, Grecesqui-Cruz I, *et al.* El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la

- hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. *Rev Cubana Med Mil.* 2021 [Acceso 27/04/2022];50(4). Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1675>
13. Iastrebnier M, Castro J, García Espina E, Lettieri C, Payaslian S, Cuesta MC. Ruxolitinib en COVID-19 grave: Resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, de brazo único y diseño abierto para evaluar la eficacia y seguridad del ruxolitinib en pacientes con COVID-19 y síndrome respiratorio agudo grave. *Rev de la Facultad de Ciencias Médicas (Córdoba, Argentina).* 2021;78(3):294-302. DOI: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n3.32800>
14. Sarmiento M, Rojas P, Jerez J, Bertín P, Campbell J, García MJ. Ruxolitinib for Severe COVID-19-Related Hyperinflammation in Nonresponders to Steroids. *Acta hematológica.* 2021;144(6):620-6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516464>
15. Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M. Péptido inmodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19. *Rev Cubana Med Mil.* 2020 [Acceso 27/04/2022];49(4). Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/926>
16. Dominguez-Horta M, Venegas-Rodríguez R, Guillén-Nieto G, Martínez-Donato G, Hernández-Cedeño M, Bequet-Romero M. CIGB-258, péptido inhibidor de la hiperinflamación en pacientes con COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2022 [Acceso 27/04/2022];12(1). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1072>
17. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(69):345-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0328-z>
18. Xie M, Cheng B, Ding Y, Wang C, Chen J. Correlations of IL-17 and NF-κB gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. *Biosci Rep.* 2019;39(2):BSR20181987. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181987>
19. Neubauer A, Johow J, Mack E, Burchert A, Meyn D, Kadlubiec A. The janus-kinase inhibitor ruxolitinib in SARS-CoV-2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Leukemia.* 2021;35(10):2917-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01374-3>
20. Mortara A, Mazzetti S, Margonato D, Delfino P, Bersano C, Catagnano F. Compassionate use of ruxolitinib in patients with SARS-CoV-2 infection not on mechanical ventilation: Short-term effects on inflammation and ventilation. *Clinical and Translational Science.* 2021;14(3):1062-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12971>
21. Vannucchi AM, Mortara A, D'Alessio A, Morelli M, Tedeschi A, Festuccia MB. JAK Inhibition with Ruxolitinib in Patients with COVID-19 and Severe Pneumonia: Multicenter Clinical Experience from a Compassionate Use Program in Italy. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(16):3752. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10163752>

22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:e10223. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
23. Casillo GM, Mansour AA, Raucci F, Saviano A, Mascolo N, Iqbal AJ, *et al.* ¿Podría la IL-17 representar una nueva diana terapéutica para el tratamiento y/o manejo del síndrome respiratorio relacionado con la COVID-19? *Investigación farmacológica*. 2020;156:104791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104791>
24. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, Saviano A, Caso F, Scarpa R, *et al.* Interleucina-17A (IL-17A), una molécula clave de la inmunidad innata y adaptativa, y su posible implicación en los mecanismos trombóticos y vasculares relacionados con la COVID-19. *Revisión de Autoinmunidad*. 2020;19(7):102572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102572>
25. Mendoza V. Interleucina-17: un objetivo terapéutico potencial en COVID-19. *El Diario de la Infección*. 2020;1(2):136-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.072>
26. Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly. *Lung cellular and molecular physiology*. *American Journal of Physiology*. 2018;314(1):L6-L16. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00344.2017>
27. Úsuga Úsuga F, García LF, Velásquez-Lopera M. COVID-19: perspectivas terapéuticas en IL-17/Th17. *Iatreia*. 2021 [Acceso 30/04/2022];35(1):57-64. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/343865>
28. Hueda-Zavaleta M, Bardales-Silva F, Copaja-Corzo C, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Córdova Tejada EJ. Tocilizumab treatment in critical COVID-19: Report from a hospital center. *Acta Méd Peru*. 2021 Abr [Acceso 30/04/2022];38(2):104-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172021000200104&lng=es. <https://dx.doi.org/10.35663/amp.2021.382.1919>
29. Fu B, Xu X, Wei H. ¿Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *Journal of Translational Medicine*. 2021 Abr;18(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que el presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico de las instituciones participantes. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica y la Declaración

de Helsinki. Se procedió según las normas éticas institucionales y nacionales vigentes. En caso de que este manuscrito contenga imágenes o información personal de los pacientes, estos autorizaron la divulgación de esta información.

Declaración

Los resultados de la presente investigación y la opinión de sus autores no reflejan necesariamente la posición de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias o del Grupo Nacional de la especialidad.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Rafael Miranda Pedroso.

Curación de datos: Rafael Miranda Pedroso.

Análisis formal: Rafael Miranda Pedroso.

Adquisición de fondos: Rafael Miranda Pedroso.

Investigación: Rafael Miranda Pedroso.

Metodología: Rafael Miranda Pedroso.

Administración de proyecto: Rafael Miranda Pedroso.

Recursos: Rafael Miranda Pedroso.

Redacción - borrador original: Rafael Miranda Pedroso.

Redacción - revisión y edición: Rafael Miranda Pedroso.