



Simposio Virtual de Atención al paciente grave y crítico con COVID-19. *SimpCovid2021*

Uso del péptido CIGB-258 (Jusvinza) en un paciente pediátrico con neumonía grave por SARS CoV 2.

Use of CIGB-258 peptide (Jusvinza) in a pediatric patient with severe SARS CoV 2 pneumonia.

Dr. Rafael Rubio Ortega, I <https://orcid.org/0000-0002-0784-2505>.

Dr. C. Valentín Santiago Rodríguez Moya, II <http://orcid.org/0000-0002-8836-2377>.

Dra. Mariani Leiva Machado, III <http://orcid.org>/<https://orcid.org/0000-0001-7995-6109>

Dr. C. María del Carmen Domínguez Dortal, IV <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>.

I Hospital Provincial Pediátrico Docente. “Eduardo Agramonte Piña”, Unidad de Terapia Intensiva. Camagüey, Cuba.

II Policlínico Docente Comunitario. Francisco Peña Peña. Nuevitas. Camagüey. Cuba.

III Hospital Provincial Pediátrico Docente. Ernesto Guevara. Las Tunas. Cuba.

IV Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Departamento de investigaciones biomédicas, La Habana. Cuba.

RESUMEN:

Introducción: La presentación clínica de la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2 es heterogénea. Los pacientes pueden ser asintomáticos o tener una enfermedad leve de las vías respiratorias superiores, o desarrollar una neumonía grave que puede progresar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y provocar la muerte. La fisiopatología de las formas graves de la enfermedad se caracteriza por una marcada hiperinflamación. Las terapias que modulan la respuesta inmunitaria pueden ser cruciales para tratar y prevenir este estado. El péptido CIGB-258 (JUSVINZA) es una opción terapéutica para este propósito, por sus propiedades inmunomoduladoras.

Objetivo: Describir la evolución clínica de un paciente pediátrico con neumonía grave por SARS-CoV-2, tratado con el péptido CIGB-258

Presentación del caso: Adolescente de 12 años con epilepsia refractaria, parálisis cerebral infantil y

antecedentes epidemiológicos de contacto con paciente positivo a test confirmatorio de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para SARS-CoV-2 (RT-PCR, por sus siglas en inglés), que ocho días después del contacto, muestra evidencias clínicas, radiográficas y de laboratorio de neumonía grave por COVID-19. Dentro del protocolo terapéutico, recibió tratamiento con el péptido inmunomodulador CIGB-258, con una evolución favorable y egreso hospitalario.

Conclusiones: El uso del péptido CIGB-258 en el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19 en pediatría, podría contribuir a evitar la progresión hacia etapas críticas de la enfermedad.

ABSTRACT:

Introduction: The clinical presentation of disease caused by SARS-CoV-2 is heterogeneous. Patients may be asymptomatic or have mild upper respiratory tract disease, or develop severe pneumonia that may progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and result in death. The pathophysiology of severe forms of the disease is characterized by marked hyperinflammation. Therapies that modulate the immune response may be crucial in treating and preventing this state. The peptide CIGB-258 is a therapeutic option for this purpose, due to its immunomodulatory properties.

Objective: To describe the outcome of a pediatric patient with severe pneumonia by SARS-CoV-2, treated with the CIGB-258 peptide.

Case presentation: 12-year-old adolescent with refractory epilepsy, infantile cerebral palsy and epidemiological history of contact with patient positive for confirmatory reverse transcriptase polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2 (RT-PCR), who eight days after contact, showed clinical, radiographic and laboratory evidence of severe pneumonia due to COVID-19. Within the therapeutic protocol, he received treatment with the immunomodulatory peptide CIGB-258 (Jusvinza), with favorable evolution and hospital discharge.

Conclusions: The use of CIGB-258 peptide in the treatment of severe COVID-19 pneumonia in pediatrics could contribute to prevent progression to critical stages of the disease.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, SDRA, péptido CIGB-258, Jusvinza.

Key words: SARS-CoV-2, COVID 19, ARDS, CIGB-258 peptide, Jusvinza.



Presentación de caso

INTRODUCCIÓN:

En enero de 2020, se describió un nuevo coronavirus conocido como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en Wuhan, China. Este virus causa la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) y su rápida propagación ha llevado a la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁾ El SARS-CoV-2, se transmite a los niños desde los adultos a través de gotitas de saliva y por contacto con superficies contaminadas.⁽²⁾ En contraste con los informes iniciales, estudios recientes sugieren que los niños tienen la misma probabilidad de enfermar que los adultos, con menor probabilidad de desarrollar síntomas graves,³ describiéndose un grupo de factores de riesgo asociados a formas clínicas severas de la infección y sus complicaciones.⁴

La presentación clínica de la enfermedad es heterogénea, los pacientes varían desde estar asintomáticos o tener una enfermedad leve de las vías respiratorias superiores, hasta tener una neumonía viral grave que requiere hospitalización y puede progresar a una tormenta de citocinas y al SDRA, que los puede llevar a la muerte.^{3,5} En la evolución clínica y analítica de los pacientes con COVID-19 se ha descrito la existencia de tres fases de la enfermedad, superpuestas entre sí y condicionadas por dos sustratos diferentes, una fase inicial donde una respuesta inmunológica adaptativa robusta puede eliminar el virus. La segunda fase se caracteriza por la enfermedad pulmonar, en la cual la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es lo más frecuente; y una tercera fase que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica, caracterizada por el incremento descontrolado de la liberación de citocinas al torrente sanguíneo (tormenta de citocinas)^(6,7)

Los pacientes con COVID-19 en estados graves presentan marcadores inflamatorios clínicos, niveles de citocinas y quimiocinas elevados en suero, muchos de estos pacientes durante esta fase, avanzan hacia el colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria, daño multiorgánico y muerte.^(8,9)

Las terapias que modulan la respuesta inmunitaria pueden ser cruciales para tratar y prevenir el estado de hiperinflamación en pacientes que progresan a una enfermedad grave, estas neutralizan los efectos desencadenados por el coronavirus sobre el sistema inmunitario, limitan el estado hiperinflamatorio y reducen la inflamación sistémica antes de que ocurra la disfunción multiorgánica.^(10,11,12)

CIGB-258 es un ligando peptídico modificado derivado de la proteína de estrés celular humana de 60 KDa (HSP60, por sus siglas en inglés). Esta molécula inhibió la inflamación en varios modelos experimentales de artritis reumatoide¹³. CIGB-258 redujo los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF α , por sus siglas en inglés), interleucina (IL) -17 (IL-17) e interferón- γ (IFN γ) en estudios pre clínicos y en ensayos clínicos fase I en pacientes con diagnóstico de Artritis Rematoidea. Además, este péptido aumentó la frecuencia de las células T reguladoras (Treg)^{14, 15, 16}.

Esta molécula se ha utilizado en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 en estado graves y críticos con resultados positivos. Se ha demostrado que la terapia con CIGB-258 induce la inhibición de la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos en pacientes adultos con Covid-19 graves. Además, disminuye los niveles de IL-6, TNF α e IL-10, así como restablece la relación de neutrófilos/linfocitos, el cual constituye un predictor de gravedad para dicha enfermedad^{17, 18}

Sobre la base, de los resultados obtenidos en pacientes adultos con COVID-19, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) autorizó el uso compasivo de este fármaco para el tratamiento de pacientes pediátricos con Covid-19 en estadios graves¹⁹. Este trabajo describe por primera vez el uso de este péptido en un paciente pediátrico.

El objetivo de este artículo es describir la evolución clínica de un paciente pediátrico con neumonía grave por SARS-CoV-2, tratado con el péptido CIGB-258.

PRESENTACIÓN DE CASO:

Motivo de ingreso: Fiebre y falta de aire.

Centro de asistencia (sitio clínico): Hospital Militar Dr. Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Camagüey, Cuba.

Historia de la enfermedad actual

Adolescente de 12 años producto de parto distócico, a término, antecedentes personales de hipoxia perinatal severa, epilepsia de difícil control y lesión estática del Sistema Nervioso Central.

Los Antecedentes epidemiológicos indicaron que fue contacto de un paciente RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 en los últimos días del mes de diciembre de 2020 (30/12/2020). Siete días después comienza con fiebre y síntomas respiratorios, caracterizado por tos, congestión nasal y rinorrea serosa. Se mantiene con estos síntomas durante cinco días, cumple tratamiento ambulatorio con Cefixime (8mg/Kg/día) vía oral. Entre el sexto y séptimo días de inicio de los síntomas empeoró la sintomatología respiratoria, polipnea marcada, aumento del trabajo respiratorio y desaturación, acompañado de taquicardia marcada, (tabla No. 1) toma del estado general y deposiciones líquidas, lo que determinó su ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

La radiografía de tórax al ingreso mostró radiopacidad total del pulmón derecho con elementos radiográficos de neumonía linfocítica viral izquierda. Se corroboró la presencia de derrame pleural derecho de mediana a gran cuantía al realizar ultrasonografía de tórax. Se realizó pleurostomía mínima baja, drenándose 500 ml de líquido seroso claro compatible con exudado. La radiografía de tórax después de la pleurostomía, (Figura 1A) mostro patrón radiológico de neumonía organizada en base pulmonar y tercio medio de pulmón derecho, con alteraciones similares en hemitórax izquierdo.

Página 2

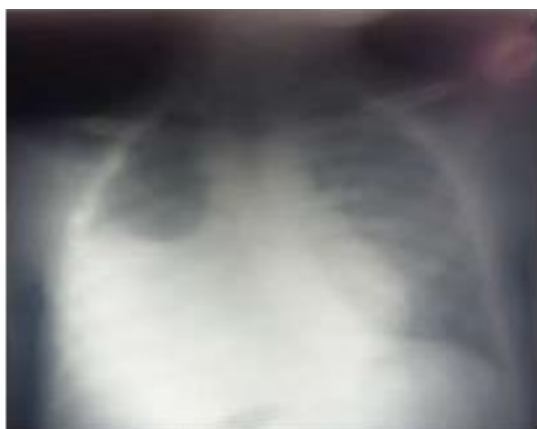


Tabla No 1. Parámetros clínicos del paciente, al momento del ingreso, así como a las 48, 96 y 120 horas después de iniciado el tratamiento

Parámetros clínicos	Ingreso	48 horas de tratamiento	96 horas de tratamiento	120 horas de tratamiento
Frecuencia Cardíaca	158	135	110	89
Frecuencia Respiratoria	54	30	24	19
Tensión Arterial	100/70	100/70	100/70	100/70
P/F ¹	180	298	350	388

1 relación entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

Figura1. Evolución radiológica del paciente



(A) Radiografía al Ingreso



(C) Radiografía 120 horas de inicio de tratamiento (egreso de la UCI)



(B) Radiografía 48 horas de inicio de tratamiento.

A Patrón radiológico de neumonía organizada en base pulmonar y tercio medio de pulmón derecho, con infiltrado intersticial en campo izquierdo

B Reabsorción parcial de las lesiones inflamatorias en ambos campos pulmonares

C Reabsorción total de las lesiones inflamatorias.

Los resultados de laboratorio al ingreso mostraron aumento marcado del conteo global de leucocitos $23,9 \times 10^9$, neutrofilia marcada y linfopenia, índice Polimorfo /Linfocitos 4 y Proteína C reactiva positiva (Tabla 2).



Tabla No 2. Marcadores Inflamatorios, al momento del ingreso, así como a las 48, 96 y 120 horas después de iniciado el tratamiento.

Marcadores Inflamatorios	Ingreso	48 horas de tratamiento	96 horas de tratamiento	120 horas de tratamiento
LCN ¹	23.4 X 10 ⁹	21.7 X 10 ⁹	11.0 X 10 ⁹	9.6 X 10 ⁹
Cociente P/L ²	4	2.9	1.8	1
PCR ³	NEG	NEG	NEG	NEG
VSG ⁴	49	40	35	20

1-conteo total de neutrófilo, 2 cociente polimorfo nuclear/ linfocitos 3 proteína C reactiva, 4- velocidad de sedimentación globular

Se tomaron muestra de sangre para cultivo bacteriológico y liquido pleural. Se realizó RT-PCR para SARS- CoV-2 que resultó positivo. Al considerar el antecedente epidemiológico, los elementos clínicos, radiográficos y de laboratorio; se diagnostica neumonía grave por COVID-19 con coinfección bacteriana.

Se inicio tratamiento antimicrobiano con ceftriaxone (100mg/Kg/día) asociado a Vancomicina (60 mg/kg/día) según las pautas del protocolo de actuación nacional para la COVID-19 (Versión 1.6) de nuestro país.²⁰

El examen físico del paciente una vez evacuado el derrame pleural mostró palidez cutánea, coloración cianótica de lecho ungueal y peri bucal, mucosas húmedas e hipo coloreadas, frecuencia respiratoria de 52 respiraciones por minuto, aleteo nasal, tiraje supra esternal, retracción torácica moderada y aleteo nasal intermitente, saturación de oxígeno de 88%, sin oxígeno suplementario, frecuencia cardiaca 145 latidos por minutos, tensión arterial de 100/70 mmHg, pulsos presentes y fuertes. (TABLA 1) El paciente se encontraba obnubilado, pupila isocoricas y reactivas, sin signos de irritación meningea.

Se tomaron las medidas iniciales de estabilización, oxigenoterapia por mascarara facial a 5 l/min y posición 45 grados. El paciente presento discreta mejoría de la oxigenación (ausencia de cianosis y saturación de oxígeno 92%), pero mantuvo elementos clínicos y gasométricos de insuficiencia respiratoria (patrón hipoxémico PO₂ 80 mm Hg con PCO₂ 83 mmHg) y valores permisivos de pH.

Estable desde el punto de vista hemodinámico, por lo que se inició ventilación mecánica no invasiva por máscara facial con modalidad presiometrica (asistida controlada). Una hora después de iniciada la ventilación no invasiva, se observó disminución del 20% de la frecuencia respiratoria y cardiaca, con mejoría de la dinámica ventilatoria, saturación de oxígeno al 100% que posibilitó disminuir los niveles de fracción inspirada de oxígeno a 48%.

El paciente se mantuvo con fiebre alta y sostenida, taquicardia sinusal, tensión arterial normal (100/60) pulsos fuertes, gasto urinario en límites normales, con igual estado neurológico. Pero, los complementarios evolutivos mostraron aumento de los marcadores inflamatorios sistémicos. Se inicia tratamiento con CIGB 258 (JUSVINZA; 1.25mg de CIGB 258 cada 12 horas) y esteroides (dexametasona 0.15mg/kg/dosis). Según lo establecido en el protocolo de actuación nacional para la COVID-19 (Versión 1.6)²⁰ como conducta terapéutica en el paciente pediátrico confirmado sintomático crítico.

Dos días después se logra pasar a oxigenación convencional por máscara facial con adecuados parámetros de oxigenación y ventilación. Se observó una mejoría del patrón febril (solo un pico febril/día) con normalización de los parámetros clínicos. (Tabla No. 1) El conteo total de neutrófilos y el cociente neutrófilo/linfocito mostro mejoría en comparación con el ingreso. Al quinto día de tratamiento, los biomarcadores de la inflamación se normalizaron. (Tabla 2).

El paciente se egresa después de 14 días de evolución, una vez concluido el tratamiento antimicrobiano. En consultas de seguimiento no se han encontrado secuelas.

DISCUSION:

Los niños representan del 1% al 5% de los casos de COVID-19 diagnosticados en la población mundial²¹. El sexo masculino, las condiciones médicas preexistente y la presencia de signos y síntomas de infección del tracto respiratorio inferior, en el momento de la presentación han sido descritos como factores de riesgo asociados con enfermedad grave y admisión en las unidades de cuidados intensivos^{4,22}. El caso clínico que se presenta mostró varios de estos factores de riesgo (edad, sexo, comorbilidades, síntomas de gravedad al ingreso).

Durante la fase inicial de la enfermedad las manifestaciones clínicas son secundarias al virus en sí mismo (síntomas generales y respiratorios leves) durante este período, el virus se replica y se une a los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA-II), que se localizan en la mayor cuantía en el epitelio pulmonar y el endotelio vascular⁶. Meena et al²³ en una revisión sistemática encontraron que más de la mitad de los pacientes tenían fiebre y tos, el 11% respiración rápida y el 13% manifestaciones gastrointestinales, solo el 4% presento enfermedad grave o crítica; por su parte Zimmermann et al²⁴ demostraron que hasta el 35% de los niños eran



congestión nasal, rinorrea, taquipnea, sibilancias, diarrea, vómitos, dolor de cabeza y fatiga.

A la fase inicial le sigue una fase intermedia (pulmonar) donde ocurre una inflamación del tejido pulmonar desarrollándose una neumonía viral con tos y disnea, de no detenerse el proceso evoluciona a una tercera fase (fase hiperinflamatoria), en la cual el virus provoca efectos sobre el sistema inmunológico del huésped vía la cascada de citoquinas que provoca una situación de hiperinflamación conocida como tormenta de citoquinas, responsable del SDRA.^{6,25}

El momento evolutivo de inicio de los síntomas y la intensificación de los mismos ubicaron a este paciente entre la segunda y tercera fase de evolución de la infección por SARS-CoV-2. Entre el sexto y séptimo días de inicio de los síntomas el paciente presentó incremento de la taquipnea acompañada de signos clínicos de aumento del trabajo respiratorio y desaturación lo que determinó la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y asistencia respiratoria no invasiva. García-Salido et al.²⁶ en una serie de once niños ingresados en una unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de enfermedad grave por SARS-CoV-2 describieron que fue necesario emplear la terapia de oxigenación de alto flujo en cinco niños, y en todos fue necesario sustituir esta terapia por ventilación no invasiva, dos pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva. Estos pacientes experimentaron un deterioro clínico importante el primer día de ingreso, a pesar de una estrecha monitorización y un rápido cambio al soporte de oxígeno no invasivo.

Con el inicio de la respuesta inmunitaria (fase II y III) se produce un daño pulmonar agudo con patrones radiológicos de neumonía organizada y daño alveolar difuso.²⁵ En el caso clínico que se presenta se encontraron elementos radiográficos de neumonía grave por COVID-19 (afectación bilateral con predominio derecho) típicos de la fase II - III de evolución de la enfermedad, lo cual coincide con los reportes de varios autores^{27,28} (Figura 1A).

Los pacientes con COVID-19 graves presentan marcadores inflamatorios y niveles de citocinas y quimiocinas elevados en el suero, los cuales son considerados predictores de gravedad,^{29,30} Mudatsir et al, en una revisión sistemática concluyeron que niveles elevados de leucocitos, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, creatinina, nitrógeno ureico, troponina de alta sensibilidad, creatina quinasa, proteína C reactiva, IL 6, dímero D, ferritina, lactato deshidrogenasa y procalcitonina en el suero, se asociaron a la gravedad en pacientes adultos con COVID-19.³¹ El paciente que se presenta en este trabajo, presentó un aumento marcado de los marcadores inflamatorios, al momento del ingreso.

Los tratamientos empleados hasta el momento en los pacientes con COVID-19, se han dirigido contra distintas dianas, los antivirales se han empleado para inhibir la replicación viral y frenar el daño pulmonar, cuando existe sospecha de sobreinfección bacteriana se han empleado antibióticos de amplio espectro.³²

En la segunda y tercera fase los tratamientos empleados son inhibidores de la respuesta inflamatoria³² (esteroides, los anticuerpos monoclonales contra citocinas pro inflamatorias e inhibidores de la quinasas *JANUS* estos tratamientos no solo reducen la hiperinflamación sino que también provocan inmunosupresión, lo que afecta de forma negativa la evolución de los pacientes con COVID-19.¹⁴

CIGB-258 es un péptido con propiedades antiinflamatorias, se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con COVID-19 graves y en estado crítico con resultados prometedores^{17,18}

Este medicamento recibió una autorización para uso de emergencia por parte de la Autoridad Reguladora de Cuba (CECMED) para el tratamiento de pacientes con COVID-19¹⁹ por lo que se incluye en el protocolo de actuación cubano aprobado por el Ministerio de Salud Pública para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19.

Durante las primeras 48 horas de tratamiento con CIGB-258, fue posible disminuir el nivel de asistencia ventilatoria a solo oxígeno suplementario por máscara facial, con mejoría marcada del patrón radiográfico y disminución de los niveles de marcadores inflamatorios en sangre.

Resultados similares han sido descrito por Rodríguez- Venegas- et al¹⁷ quienes demostraron que CIGB-258 mostró un buen perfil de seguridad, su uso contribuyó a que todos los pacientes críticos se recuperaran de la dificultad respiratoria y fueran extubados, además los niveles de los biomarcadores asociados con hiperinflamación y las citocinas disminuyeron durante el tratamiento.

Hernández-Cedeño et al¹⁸ encontraron que después de 48 h de tratamiento con CIGB-258 los pacientes críticos mostraron una notable mejoría en su estado clínico, todos se recuperaron del SDRA, la relación neutrófilos-linfocitos se asoció inversamente con la eficiencia de la absorción de oxígeno en los pacientes. Al igual que en nuestro paciente el tratamiento con CIGB-258, normalizó el cociente neutrófilos / linfocitos en la mayoría de los pacientes tratados.

A partir de estos resultados, podemos concluir que el uso del CIGB 258 en el tratamiento de la neumonía grave por COVID en pediatría, pudiera evitar que los pacientes progresen hacia la fase crítica de la enfermedad, teniendo en cuenta que la terapia con el péptido disminuye la hiperinflamación que caracteriza a los pacientes graves y críticos con COVID-19.

Estos hechos extienden las potencialidades terapéuticas de este péptido hacia otras enfermedades caracterizadas por una inflamación sistémica y a la realización de ensayos clínicos controlados, que demuestren la eficacia de esta molécula.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. [Internet]. Who.int.) Palabras de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre el COVID-19 - 11 de marzo de 2020 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int>
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
3. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.
4. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-61.
5. Espinosa Rosales FJ. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. *Acta pediátr Méx*. 2020;41(451):42.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
7. Grupos [Internet]. Aepap.org. [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia>
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
9. 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;395(10223):497-506.
10. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee S-S, Chakraborty C. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch Med Res*. 2020;51(6):595-7.
11. Solis Cartas Urbano, Martínez Larrarte Jose Pedro. Opciones terapéuticas al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con la COVID-19. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Mar 28]; 49(3): e783.
12. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Munguía Realpozo P, Méndez-Martínez S. Opciones terapéuticas en el manejo de la COVID-19 grave: una perspectiva de Reumatología. *Reumatol Clin* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.002>.
13. Dominguez MDC, Lorenzo N, Barbera A, Darrasse-Jeze G, Hernández MV, Torres A, 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;44(6):471-82.
14. Lorenzo N et al (2017) APL-1, an altered peptide ligand derived from heat-shock protein, alone or combined with methotrexate attenuates murine collagen induced arthritis. *Clin Exp Med* 17:209-216.
15. Corrales O et al (2019) 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* 38:955-960.
16. Barberá A et al (2016). 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* 21:735-744.
17. Venegas-Rodríguez R et al (2020). CIGB-258 Immunomodulatory Peptide: Compassionate Use for Critical and Severe COVID-19 Patients. *Austin J Pharmacol Ther* 8(1).1119.
18. Hernandez-Cedeño M et al (2021). CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress and Chaperones*. DOI: 10.1007/s12192-021-01197-2
19. CECMED. Jusvinza, Emergency Use Authorization for the treatment of patients with COVID-19 (Autorizo de Uso de Emergencia a Jusvinza, para el tratamiento de pacientes con COVID-19). Available from: <https://www.cecmec.com/covid-19/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1>.
20. Sld.cu. [citado 31 de marzo de 2021]. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2021/03/Protocolo-COVID19-Cuba_versi%3b3n-1.6.pdf.
21. Tezer H, Bedir Demiřdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):592-603.



22. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2021; Publish Ahead of Print. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003043>.
23. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2020;57(9):820-6.
24. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: A review of epidemiologic and clinical features: A review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(6):469-77.
25. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. *Radiología*. 2021;63(1):74-88.
26. García-Salido A, the Spanish Pediatric Intensive Care Society working group on SARS-CoV-2 infection, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramírez J, Slöcker Barrio M, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03332-4>.
27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
28. Song W, Li J, Zou N, Guan W, Pan J, Xu W. Clinical features of pediatric patients with coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Virol*. 2020;127(104377):104377.
29. 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;46(5):846-8.
- Marta-Enguita J, Corroza-Laviñeta J, Ostolaza A. Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19: análisis de 52 casos. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(8):360-1.
30. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2020;9:1107