



Impacto de CIGB-258 en la supervivencia de pacientes graves con COVID-19

Impact of CIGB-258 on the survival of severely ill patients with COVID-19

Pedro Julio García Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6146-6184>

Alberto García Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7232-343X>

Eglis Fernández Castillo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8752-7475>

Jaqueline Nistal Mena¹ <https://orcid.org/0000-0001-9377-3202>

Liuba Luisa Arteche Hidalgo^{2*} <https://orcid.org/0009-0004-3282-3500>

Osyari Ipsan Muñoz¹ <https://orcid.org/0009-0007-7747-1483>

¹ Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

^{2*} Universidad de Ciencias Médicas de las FAR. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: liubarteche@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La COVID-19, produce una enfermedad respiratoria aguda con elevada morbilidad y mortalidad. El CIGB-258 controla la respuesta inflamatoria, supervivencia e impacto favorable en las variables del modelo predictivo.

Objetivo: Mostrar el impacto del CIGB-258 en la supervivencia de pacientes con COVID-19

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, en 69 pacientes graves con COVID-19, en el Hospital “Salvador Allende”, desde marzo a mayo del 2020, la muestra seleccionada por

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





criterios de inclusión y por asignación aleatoria, agrupados en dos grupos, Grupo 1: 37 pacientes tratados con protocolo estandarizado y Grupo 2: 32 pacientes con protocolo estandarizado y CIGB-258. Con el modelo se estratificó el riesgo de muerte y supervivencia desde el ingreso al alta y deceso de los pacientes. Se operacionalizaron las variables edad, frecuencia respiratoria, creatinina, presión arterial sistólica y diastólica, presión de oxígeno, hemoglobina y sodio, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes y obesidad. Se determinaron medias, medianas, el Test de Levene, la prueba de Bartholomew, T Student, desviación estándar. Se cumplió

con los principios de las investigaciones biomédicas.

Resultados: Con el uso del CIGB-258, la evolución fue satisfactoria en 72 horas, el tiempo del ingreso al alta de 6-9 días, tiempo entre el ingreso y la muerte de 10-12 días, disminución a bajo riesgo de muerte según modelo y mayor supervivencia en los pacientes

Conclusiones: El péptido CIGB-258 reduce el tiempo hasta el alta de los pacientes y menor riesgo de muerte. El modelo muestra el impacto del tratamiento en la supervivencia de pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; CIGB-258; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 produces an acute respiratory disease with high morbidity and mortality. CIGB-258 controls the inflammatory response, survival and favorable impact on the variables of the predictive model.

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Objective: Show the impact of CIGB-258 on the survival of patients with COVID-19

Methods: Retrospective descriptive study, in 69 seriously ill patients with COVID-19, at the “Salvador Allende” Hospital, from March to May 2020, the sample selected by

Bajo licencia Creative Commons





inclusion criteria and by random assignment, grouped into two groups, Group 1: 37 treated patients with standardized protocol and Group 2: 32 patients with standardized protocol and CIGB-258. With the model, the risk of death and survival was stratified from admission to discharge and death of the patients. The variables age, respiratory rate, creatinine, systolic and diastolic blood pressure, oxygen pressure, hemoglobin and sodium, history of high blood pressure, diabetes and obesity were operationalized. Means, medians, Levene's Test, Bartholomew's test, Student's T, and standard

deviation were determined. The principles of biomedical research were complied with.

Results: With the use of CIGB-258, the evolution was satisfactory in 72 hours, the time from admission to discharge was 6-9 days, time between admission and death was 10-12 days, reduction to low risk of death according to model and greater survival in patients

Conclusions: The CIGB-258 peptide reduces the time until patients are discharged and reduces the risk of death. The model shows the impact of treatment on the survival of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; CIGB-258; survival.

Recibido: 15/02/2024

Aceptado: 05/07/2024

INTRODUCCIÓN

El coronavirus SARS-CoV-2 causa la enfermedad conocida como COVID-19 que fue “declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia sanitaria mundial”, denominación que se retiró en mayo de 2023. La epidemia cobró la vida de más de 2 millones de

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





pacientes y mostró las debilidades de los sistemas sanitarios en el mundo. El impacto en los servicios de salud ha sido complejo, en ocasiones sobrepasados por la afluencia de pacientes graves y crónicos.⁽¹⁾

La COVID-19, produce una enfermedad respiratoria aguda. Se recoge en la literatura que avanza muy rápido a fases de gravedad. Se asocia a elevada morbilidad, producto de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM).^(2,3,4)

Se implica la unión de la proteína S del virus, con el receptor de enzima convertidora de angiotensina (ACE) el cual constituye el paso inicial de la patogenia.⁽⁵⁾ El conocimiento de la enfermedad ha revolucionado el enfoque tradicional en el tratamiento de las enfermedades causadas por virus respiratorios.⁽⁶⁾ En la actualidad se considera que una de las alteraciones fisiopatológica está mediada por un daño endotelial asociado al daño pulmonar; con episodios de microtrombosis en la microvasculatura por activación plaquetaria.^(7,8,9)

Se considera la COVID-19 como una enfermedad sistémica, relacionada con el síndrome inflamatorio multisistémico.^(10,11) La hiperinflamación es una característica de los pacientes con COVID-19 que progresan a una etapa grave o crítica.⁽¹²⁾

La mortalidad por COVID-19 también se asocia a un elevado estado inflamatorio y procoagulante,⁽¹³⁾ la edad es un factor de riesgo de muerte y está determinado por la elevada susceptibilidad de los ancianos al surgimiento de complicaciones producto de la enfermedad, algo que se ha evidenciado por varios autores.^(14,15,16)

El péptido CIGB-258 es un ligando peptídico alterado (APL) derivado de la proteína de estrés celular 60 (HSP60) y tiene propiedades antiinflamatorias bien demostradas.⁽¹⁷⁾ Es utilizado en el protocolo de tratamiento de pacientes graves enfermos de COVID-19. Al ser un fármaco novedoso se necesita mostrar el impacto en las diferentes variables que se estudian en pacientes afectados por el virus SARS-CoV-2.

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





Los resultados obtenidos en modelos preclínicos y ensayos clínicos, destacan los efectos antiinflamatorios y el aumento de la actividad de las células T reguladoras (Treg), ^(18,19) lo que trajo consigo la previa autorización por la entidad reguladora (CEDMED), de su uso compasional en pacientes graves y crónicos enfermos de COVID-19, extendido a otros hospitales del país el 27 de abril del 2020 y posteriormente se emitió la autorización de uso de emergencia, con resultados alentadores. ⁽¹⁹⁾

Por tal motivo se realizó la presente investigación, con el objetivo de mostrar el impacto del péptido CIGB-258 en la supervivencia de los pacientes graves con COVID-19 ingresados en una institución de salud desde la aplicación de un modelo matemático validado.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en el Hospital “Salvador Allende”, desde marzo del 2020 a mayo del 2020, previa autorización por la entidad reguladora: Centro de Control Estatal de Equipos Médicos de Cuba (CEDMED) para el uso compasional del péptido en pacientes crónicos y graves enfermos de COVID-19, luego de los excelentes resultados obtenidos en los estudios preclínicos y ensayos clínicos realizados. El universo estuvo constituido por 69 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de ser positivos al SARS-CoV- 2 mediante técnica de reacción en cadena a la polimerasa a tiempo real (PCR-RT) y fueron distribuidos por asignación aleatoria en dos grupos de tratamiento.

Grupo 1: (37) pacientes graves que ingresaron en el área de atención al grave y tratados con protocolo vigente de tratamiento estandarizado con esteroides, protección multivisceral, anticoagulación, Antiviral (Kaletra) y cloroquina.

Grupo 2: (32) pacientes graves que ingresaron en el área de atención al grave y tratados según el protocolo vigente estandarizado con esteroides, protección multivisceral, anticoagulación,

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





Antiviral (Kaletra), cloroquina y se adicionó la administración del péptido CIGB-258 a dosis de 1mg cada 12 horas por vía intravenosa (IV) de tres a cinco días y hasta la normalización de los parámetros según el modelo de riesgo utilizado.

Criterios de inclusión

- Pacientes graves ingresados en atención al grave con diagnóstico de neumonía por COVID-19 con síntomas de fiebre mantenida de más de 38 °C, disnea, polipnea mayor de 25 ventilaciones por minuto, que necesite oxigenoterapia.

Criterios de exclusión

- Presencia de comorbilidades como el SIDA, enfermedades hematológicas malignas, tratados con citostáticos o esteroides en dosis superiores a 20 mg de prednisona al día o su equivalente durante al menos un mes dentro de los 6 meses anteriores a su ingreso y el paciente moribundo.

Criterio de salida

- Paciente que fuera trasladado a otro centro asistencial sin culminar el estudio.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se rellenó el formulario de recogida de la información. Luego se calculó el resultado del modelo matemático predictivo de mortalidad validado previamente ⁽²⁰⁾, a todos los pacientes en ambos grupos, con los datos recogidos al ingreso y de forma diaria con las variables descritas en el modelo.

Modelo Matemático = $3 * (\text{edad} + \text{Creatinina}) + (\text{FR} * \text{FC}) + 2 * (140 - \text{Na}) - (\text{PAS} + 2 * \text{PAD}) / (\text{PO}_2 + \text{Hb})$.

Donde:

FR: frecuencia respiratoria medida en respiraciones por minuto; creatinina sérica en mmol/litro; edad cronológica medida en años; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica;

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





PO₂: presión parcial de oxígeno medido por gasometría arterial; Hb: hemoglobina medida en gramos por litro; Na (sodio sérico medido en mmol /litro).

Se estratificó el riesgo según los resultados del modelo predictivo calculado en terciles: tercil inferior, mediano y superior con puntos de corte y su correspondencia con la predicción del riesgo de muerte.

1. Tercil inferior hasta 2300 puntos (Se corresponde con un bajo riesgo)
2. Tercil mediano: 2301- 3300 puntos (Se corresponde con un riesgo medio)
3. Tercil alto: más de 3301 puntos (Se corresponde con un alto riesgo)

Se determinaron las medias, medianas de las variables para constatar las diferencias entre los grupos de estudios, desviación estándar, el análisis a través del estadístico (t Student) para muestras independientes con un 95 % de confiabilidad y se cumplieron los dos supuestos estadísticos para su utilización. Se evaluó la asociación a través de la prueba de Bartholomew para variables cualitativas ordinales, el Test de Levene para evaluar la igualdad de varianzas para los grupos de estudio. Según la categoría de riesgo otorgada por el modelo predictivo, en cada grupo de estudio, se determinaron las medianas en la evaluación de la supervivencia de los pacientes según el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el alta y según el deceso de los pacientes.

Se representó el porcentaje de la mortalidad en proporción y se determinó el impacto del uso del péptido CIGB-258 según la sobrevivencia de los pacientes en días, luego de aplicado el tratamiento y su evolución con lo resultado en el modelo predictivo utilizado. Se cumplió con los principios de la ética médica recogidos en la Declaración de Helsinki y la aprobación por el comité de ética de la investigación.

RESULTADOS

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





La mortalidad global estuvo en el orden del 20 % con 14 pacientes fallecidos, (Grupo 1= 9) para un 64 % de los decesos y (Grupo 2= 5) para el 36 % restante, todos de riesgo medio de muerte al ingreso. El alta se logró en 55 pacientes para un 80 % del total. Los grupos tuvieron un comportamiento de (grupo 1- 37): 73 % para 27 pacientes de alta médica y el (grupo 2 -32): 87 % para un total de 28 pacientes dados de alta. Un promedio de edad en ambos grupos de 61 años y presencia de antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial en el 78 % (32 pacientes del grupo 1 y 22 del grupo 2), diabetes 42 % (17 del grupo 1 y 12 del grupo 2), obesidad 8,2 % (dos pacientes del grupo y tres del grupo 2).

En la tabla 1 se muestra la similitud que existe entre los grupos desde el resultado del modelo. Existen medias similares que ubican a los grupos en el tercil mediano (Grupo 1- 2510) y (Grupo 2- 2527) y estratificados entre bajo y mediano riesgo, t Student=0,698. Lo cual garantiza que no existen diferencias entre las medias grupales. Por otro lado, el test de Levene garantiza la igualdad entre las varianzas de ambos grupos. Es decir que los pacientes se encuentran a una distancia de las medias grupales muy parecidas lo cual traduce en homogeneidad de los individuos entre cada grupo, donde se incluyen las variables demográficas y antecedentes en ambos grupos.

Tabla 1. Comportamiento de las medias de los grupos de estudio según el resultado del modelo predictivo

Grupo de Estudio	N	Media \bar{x}	Desviación estándar	T. Studentst	Test de Levene igualdad de varianzas
1	37	2510	214,9	0,698	0,003
2	32	2527	143,3		

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





En la tabla 2 se observa la distribución de los grupos de estudio según los resultados del riesgo otorgado por el modelo matemático al ingreso. Se evidencia la paridad que existe entre ellos en cada uno de los grupos de riesgo. La prueba estadística Bartholomew para variables cualitativas ordinales como gradiente de significación, mostró que no existe independencia de los grupos en relación al riesgo al ingreso de los pacientes.

Tabla 2. Distribución de los pacientes en los grupos de estudio según el riesgo otorgado al ingreso

Grupos de estudio		Grupo de riesgo		Total
		Bajo	Medio	
Grupo	1	6	31	37
	2	4	28	32
Total		10	59	69

Prueba de Bartholomew - 0,656

En la tabla 3 se evidencia los resultados del análisis de la supervivencia mediante una tabla de mortalidad. Se evidencia en el grupo de pacientes con bajo riesgo de muerte que la mediana del tiempo desde el ingreso hasta el alta es superior en los pacientes del grupo 1 con un total de nueve fallecidos (bajo riesgo - 8,50) y (mediano riesgo- 13,10). En el caso de los pacientes que

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





pertenecientes al grupo 2, tratados con CIGB 258, el tiempo desde el ingreso hasta el alta fue inferior (bajo riesgo - 6,00) y (mediano riesgo - 9,54), con un total de cinco fallecidos.

Tabla 3. Análisis de la supervivencia según riesgo de muerte y tiempo desde ingreso hasta el alta en los grupos de estudio

Grupos de estudio		Riesgo de muerte		Mediana de tiempo desde ingreso hasta el alta
Grupos	1	Riesgo	Bajo	8,50
			Medio	13,10
	2	Riesgo	Bajo	6,00
			Medio	9,54

En la tabla 4 se muestra el tiempo en que ocurre el deceso en los pacientes. Se evidencia que en el grupo 1 donde no se utilizó el péptido CIGB-258, de 31 pacientes con riesgo medio de morir, nueve fallecieron con un tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el desenlace fatal de 6 a 10 días, el que resulta menor que el tiempo transcurrido en los pacientes del grupo 2 tratados con el CIGB-258, de un total de 28 pacientes con riesgo medio de muerte tuvo cinco fallecidos en un tiempo de 10-12 días.

Tabla 4. Análisis de la supervivencia según riesgo de muerte y la ocurrencia del deceso en los grupos de estudio

Grupos de estudio	Fallecidos con riesgo medio de muerte	Mediana de tiempo desde ingreso
-------------------	---------------------------------------	---------------------------------

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

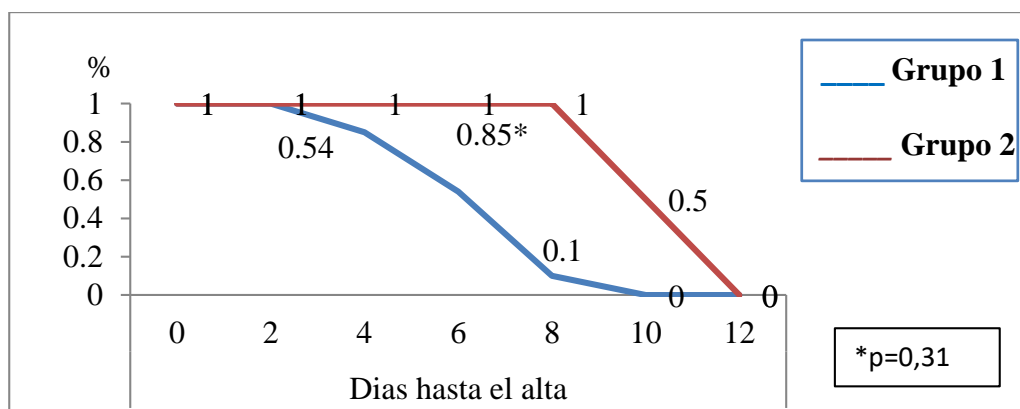
Bajo licencia Creative Commons





			hasta la muerte
Grupo	1	9	6-10
	2	5	10-12

En la Fig.1 se muestra el impacto del tratamiento aplicado según la mortalidad en ambos grupos de estudio con riesgo medio de muerte. Se representó el porcentaje de la mortalidad en proporción, donde a los cuatro días sobrevivían 0,85 (el 85 %, que representa un total de 23 pacientes) con un mayor tiempo entre el ingreso y el deceso de los pacientes (entre 8 y 12 días) y disminución significativa de los parámetros clínicos y humorales en el grupo 2 tratado con CIGB-258. En el grupo 1 se reportaron fallecidos (54 %, para un total de cinco fallecidos) antes del día cuatro de inicio del tratamiento con una menor sobrevivencia de los pacientes (solo cuatro pacientes sobrevivían al cuarto día de tratamiento) y se refleja un menor tiempo (entre seis y 10 días) desde el ingreso hasta la muerte. No se registraron efectos adversos con el uso del CIGB-258.



<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





Fig.1- Mortalidad de pacientes según el impacto del tratamiento y días desde el ingreso hasta el alta a través del modelo predictivo

DISCUSIÓN

El péptido CIGB-258 se obtiene de una proteína de estrés humana, y tiene propiedades antiinflamatorias bien evidenciadas.⁽¹⁷⁾ Es utilizado en el protocolo de tratamiento de pacientes graves y críticos enfermos de COVID-19.^(18,19) Al ser un fármaco novedoso se necesita evaluar el impacto en las diferentes variables que se estudian en pacientes afectados por el virus SARS-CoV-2.

La semejanza existente entre los grupos de estudio y en correspondencia con las variables que incluye el modelo, se estratificó el riesgo de los pacientes para el cálculo de las medias grupales, cabe señalar que el estado clínico y humoral de los pacientes era homogéneo. Este punto es importante, si se tiene en cuenta que el objetivo del trabajo era precisamente mostrar el impacto del uso del péptido CIGB-258, desde la perspectiva del resultado del modelo matemático validado.⁽²⁰⁾ No existieron en ninguno de los dos grupos pacientes con alto riesgo de muerte debido a que se excluyeron los pacientes en ese rango.

En ambos grupos inciden las comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes, enfermedades crónicas ligadas a procesos pro-inflamatorios, que implican un mayor riesgo para la presentación clínica grave en pacientes con COVID-19, se describe de 3,5 veces un incremento del riesgo.⁽²¹⁾

Según el riesgo otorgado al ingreso, fue igual al anterior, es decir, demostrar la igualdad de la distribución del grupo de riesgo entre los grupos de estudio. La demostración de semejanza en opinión de los autores es importante su evidencia previa a la evaluación de la eficacia del

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





fármaco. De esa forma se garantiza que los resultados encontrados se deben al verdadero efecto del fármaco y no sea producto de la heterogeneidad de los grupos de estudio.

Al analizar en los grupos de estudio el riesgo de muerte y tiempo desde ingreso hasta el alta, los resultados demuestran la diferencia que existe en el tiempo desde el ingreso hasta el alta de los pacientes, el que fue menor en aquellos donde se utilizó el péptido CIGB-258.

Este hallazgo coincide con lo reflejado en la literatura sobre el tema, ^(17,19,22,23) donde le otorgan al péptido una gran capacidad de reducción de parámetros inflamatorios (no medidos en el estudio, aunque la literatura ⁽²¹⁾ reporta que las comorbilidades descritas, se asocian al incremento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias como IL-6, IL-17, entre otras) y la mejoría de los parámetros de oxigenación. En el estudio se refleja una mejoría del cuadro clínico y humoral de los pacientes (grupo 2), oxigenación y los marcadores séricos como creatinina y sodio. Se considera que el alta ocurre cuando existe la mejoría en ambos elementos, entonces no es de extrañar, que el periodo transcurrido desde el ingreso hasta el alta sea considerado inferior en este grupo de pacientes.

En el análisis de la supervivencia según el riesgo de muerte y el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el deceso de los pacientes. Se encontró que en los pacientes del grupo 1 los decesos comienzan tempranamente mientras que en el grupo 2 ocurren tardíamente con mayor tiempo de evolución. La observación clínica evidenció en los pacientes del grupo 2, una evolución satisfactoria durante las primeras 72 horas de tratamiento, desaparecen síntomas y no requirieron suplemento de oxígeno. Los resultados coinciden con estudio realizado en pacientes graves ⁽¹⁹⁾ donde la mejoría clínica y humoral se evidenció luego de las 48-72 horas de tratamiento con CIGB-258 y fueron dados de alta a los siete días.

Los estudios de farmacocinética y biodistribución del péptido, sustentan que, a través de la vía intravenosa, alcanza su máxima concentración en sangre a la media hora y su aclaramiento ocurre en 6 horas y se biodistribuye a múltiples órganos, incluidos los pulmones. ^(19,24)

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





En el análisis de la mortalidad según el impacto del medicamento, se observó que al ingreso ambos grupos de pacientes tienen similares valores, determinado por el estado clínico del paciente, evaluado en las variables del modelo ⁽²⁰⁾. Al inicio del tratamiento en el grupo 2 con CIGB-258, comienzan a diferenciarse las curvas de ambos grupos, determinado por la reducción del valor del modelo, traducido en la mejoría de los parámetros clínicos y humorales incluidos. El alta de los pacientes fue temprana y mayor sobrevivencia, mientras que en el grupo 1 se prolongó el alta con una menor sobrevida de los pacientes.

El alta como promedio ocurrió cuando el resultado estuvo por debajo de 2300 puntos, según el modelo utilizado. Los resultados se corresponden con lo referido en la literatura ^(18,19,20), donde con la utilización del péptido CIGB-258 se produce regulación en la respuesta inflamatoria y mejoría en los parámetros evaluados, con una mayor sobrevida de los pacientes. No se registraron efectos adversos con el uso del CIGB-258

El tratamiento con el péptido CIGB-258 ha sido seguro para los pacientes y ha reducido la mortalidad en pacientes crónicos y graves con la COVID-19. Una de las políticas de salud para el enfrentamiento a la pandemia por COVID 19 en el mundo y en Cuba fue el diseño de vacunas con un impacto positivo en la reducción de la incidencia, las hospitalizaciones, gravedad y mortalidad por la enfermedad. ^(19,25,26)

CONCLUSIONES

El uso del péptido CIGB-258 reduce el tiempo desde el ingreso hasta el alta de los pacientes, los pacientes fallecen en menor tiempo cuando no reciben este fármaco. La aplicación del modelo matemático constituye una herramienta de trabajo para evaluar el impacto del tratamiento y la evolución del paciente grave infectado con el virus SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





1. Medeiros-Figueiredo A, Daponte-Codina A, Moreira-Marculino D, Toledo-Vianna R. Factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas. Gac Sanit [Internet]. 2020 [citado:28/06/2020]; 35(5): 445-452. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260480/>
2. Reyes-Bueno J, Mena-Vázquez N, Ojea -Ortega T, González-Sotomayor M, Cabezudo-García P, Ciano-Petersen N, et al. Análisis de letalidad por COVID-19 en pacientes con demencia neurodegenerativa. Neurología [Internet]. 2020 [citado: 02/04/2021]; 35 (9): 639–645. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386259/>
3. Larici AR, Cicchetti G, Marano R, Merlino B, Elia L, Calandriello L, et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. Eur J Radiol [Internet]. 2020 [citado: 04/01/2020]; 131: 109217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430292/>
4. Suárez V, Suarez-Quezada M, Oros-Ruiz S, Ronquillo-De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. Rev Clin Esp [Internet]. 2020 [citado: 02/04/2021]; 220 (8): 463–471. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-pdf-S0014256520301442>
5. Mojica-Crespo M, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. Semergen [Internet]. 2020 [citado: 30/03/2021]; 46:65-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229959/>
6. Muk-Choi H, Youn-Moon S, In-Yang H, Soo-Kim K. Understanding Viral Infection Mechanisms and Patient Symptoms for the Development of COVID-19 Therapeutics. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 [citado: 02/03/2021]; 22 (4): 1737. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915126/>
7. González-Fajardo J, Ansuategui M, Romero C, Comanges A, Gómez-Arbeláez D, Ibarra G, et al. Mortalidad de los pacientes covid-19 con complicaciones trombóticas. Med Clin (Barc) <http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





[Internet]. 2021 [citado: 02/04/2021]; 156 (3): 112–117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834534/>

8. Zhang S, Yangyang L, Xiaofang W, Li Y, Haishan L, Yuyan W, et al. SARSCoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol [Internet]. 2020; 13 (120): 2-22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>

9. Sáenz-Morales O, Rubio A, Yomayusa N, Gamba N, Garay-Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo [Internet]. 2020 [citado: 02/04/2021]; 22 (1): 44-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659516/pdf/main.pdf>

10. Bernard I, Limonta D, Mahal L, Hobman T. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. Viruses [Internet]. 2021 [citado: 04/06/2021]; 13 (1): 29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823949/>

11. Giraldo-Alzate C, Tamayo-Múnera C, López-Barón E, Caicedo-Báez M, Piñeres-Olave B. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo [Internet]. 2020 [citado: 30/03/2021]; 22 (2): 137-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680037/>

12. 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 [Internet]. 2020 [citado: 08/04/2021]; 8 (4): 420-422. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>

13. Yhojan-Rodríguez Y, Novellib L, Rojas M, De Santisb M, Acosta-Ampudia Y, Monsalvea D, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. Journal of

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





Autoimmunity [Internet]. 2020 [citado: 23/06/2020]; 114: 102506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296326/pdf/main.pdf>

14. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. J Infect [Internet]. 2020 [citado: 23/06/2020]; 80 (6): 639-645. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118526/>

15. Kang S, Peng W, Zhu Y. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 [citado: 24/06/2020]; 55 (5): 105950. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118423/>

16. Du R, Liang L, Yang C, Wang W, Cao T, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. Eur Respir J [Internet]. 2020 [citado: 28/06/2020]; 55 (5): 2000524. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000524>

17. Hernández-Cedeño M, Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sánchez R, Penton-Arias E, et al. CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. Cell Stress and Chaperones [Internet]. 2021 [citado: 08/04/2021]; 26 (3): 515-525. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7904296/>

18. Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon J, de Jager W, Prada D, et al. APL1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, increases the frequency of Tregs and its suppressive capacity against antigen responding effector CD4+ T cells from rheumatoid arthritis patients. Cell Stress and Chaperones [Internet]. 2016 [citado: 28/10/2023]; 21 (4): 735-744. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908004/pdf/12192_2016_Article_698.pdf

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





19. Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santisteban-Licea B, et al. Péptido inmodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2020 [citado: 28/10/2023];49(4): e0200926. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/926>
20. García-Álvarez PJ. Validación externa del modelo predictivo de mortalidad en ancianos con neumonía adquirida en la comunidad. Rev Med Electrónica [Internet]. 2020 [citado: 07/11/2023]; 42(6): 2560-2574. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.ph?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000602560&lng=es
21. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado: 01/07/2024]; 19 (supl.): e3389. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
22. Díaz-Narváez VP. Regresión Logística y Decisiones Clínicas. Nutr Hosp [Internet]. 2017 [citado: 05/11/23]; 34 (6): 1505. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v34n6/36_diaz.pdf
23. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [Internet]. 2020 [citado:08/04/2021]; 395 (10229): 1033-1034. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
24. Domínguez MC, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G, González LJ. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an Altered Peptide Ligand derived from Heat-shock proteins 60 in Lewis rats. Cell Stress and Chaperones [Internet]. 2020 [citado: 20/11/2020]; 25 (1): 133-140. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802366/>

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





25. Padilla M. Vacunas cubanas contra la COVID-19. Sus impactos sociales en Cuba y en el mundo. Cuadernos de nuestra América. Nueva época [Internet]. 2022 [citado: 20/11/2020]; (5): 152-170. Disponible en: <http://www.cna.cipi.cu/cna/article/view/113/372>
26. Benítez-Martínez M, Revueltas-Agüero M. Aspectos relacionados con las vacunas contra la COVID-19 en el mundo y en Cuba. Noviembre 2022. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado:01/07/2024]; 21(5): e5079. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v21n5/1729-519X-rhcm-21-05-e5079.pdf>

Conflictos de interés

Los autores no refieren conflictos de interés.

Contribución de los autores

Conceptualización: Pedro Julio Garcá Álvarez, Alberto Garcá Gómez, Liuba Arteche Hidalgo.

Curación de datos: Pedro Julio Garcá Álvarez, Alberto Garcá Gómez, Osyari Ipsan Muñoz, Eglis Fernández Castillo, Jaqueline Nistal Mena

Análisis formal: Pedro Julio Garcá Álvarez, Liuba Arteche Hidalgo.

Investigación: Pedro Julio Garcá Álvarez, Alberto Garcá Gómez, Liuba Arteche Hidalgo, Eglis Fernández Castillo, Jaqueline Nistal Mena

Metodología: Pedro Julio Garcá Álvarez, Liuba Arteche Hidalgo, Alberto Garcá Gómez

Recursos: Pedro Julio Garcá Álvarez, Liuba Arteche Hidalgo

Supervisión: Pedro Julio Garcá Álvarez, Osyari Ipsan Muñoz, Alberto Garcá Gómez

Validación: Pedro Julio Garcá Álvarez, Liuba Arteche Hidalgo, Osyari Ipsan Muñoz

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





Visualización: Pedro Julio Garc ú Álvarez, Liuba Arteché Hidalgo, Osyari Ipsan Muñoz, Eglis Fernández Castillo, Jaqueline Nistal Mena

Redacción – borrador original: Pedro Julio Garc ú Álvarez, Liuba Arteché Hidalgo

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons

