

## Uso del péptido CIGB-258 en un paciente pediátrico con neumonía grave por SARS-CoV-2

Use of CIGB-258 peptide in a pediatric patient with severe pneumonia due to SARS-CoV-2

Rafael Rubio Ortega<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0784-2505>

Valentín Santiago Rodríguez Moya<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8836-2377>

Mariani Leiva Machado<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7995-6109>

María del Carmen Domínguez Dorta<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Pediátrico Docente. “Eduardo Agramonte Piña”, Unidad de Terapia Intensiva. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup>Policlínico Docente Comunitario. Francisco Peña Peña. Nuevitas. Camagüey, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Provincial Pediátrico Docente. “Ernesto Guevara”. Las Tunas. Cuba.

<sup>4</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Departamento de Investigaciones Biomédicas. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [inesnuno@nauta.cu](mailto:inesnuno@nauta.cu)

### 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 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, marca comercial 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 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 las etapas críticas de la enfermedad.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; síndrome de dificultad respiratoria aguda; péptido CIGB-258; Jusvinza.

## ABSTRACT

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

**Objective:** Describe the clinical evolution of a pediatric patient with severe pneumonia due to SARS-CoV-2, and treated with the CIGB-258 peptide.

**Case Presentation:** A 12-year-old adolescent with refractory epilepsy, infantile cerebral palsy, and an epidemiological history of contact with a patient positive to PCR confirmatory test for SARS-CoV-2 who, eight days after contact, shows clinical, radiographic, and laboratory evidence of severe pneumonia due to COVID-19. Within the therapeutic protocol, he received treatment with CIGB-258 immunomodulatory peptide, with a favorable evolution and hospital discharge.

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

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; acute respiratory distress syndrome; CIGB-258 peptide; Jusvinza.

Recibido: 02/05/2021

Aceptado: 17/05/2021

## Introducción

En enero de 2020, se describió un nuevo coronavirus en la ciudad de 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.<sup>(1)</sup>

El SARS-CoV-2, se transmite a los niños desde los adultos a través de gotitas de saliva y por contacto con superficies contaminadas.<sup>(2)</sup> 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,<sup>(3)</sup> también se describe un grupo de factores de riesgo asociados a formas clínicas severas de la infección y sus complicaciones.<sup>(4)</sup>

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 síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que los puede llevar a la muerte.<sup>(3,5)</sup> 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 los pulmones 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) <sup>(6,7)</sup>

Los pacientes con COVID-19 en estados graves presentan marcadores inflamatorios clínicos, concentraciones 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. <sup>(8,9)</sup>

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. <sup>(10,11,12)</sup>

CIGB-258 es un ligando peptídico modificado derivado de la proteína de estrés celular humana de 60 KDa (HSP60, siglas en inglés). Esta molécula inhibió la inflamación en varios modelos experimentales de artritis reumatoide. <sup>(13)</sup>

En estudios preclínicos y en ensayos clínicos fase I en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea, CIGB-258 redujo los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ , por sus siglas en inglés), interleucina (IL) 17 (IL-17) e interferón- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), además, aumentó la frecuencia de las células T reguladoras (Treg) <sup>(14,15,16)</sup>

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 las concentraciones de IL-6, TNF $\alpha$  e IL-10, así como restablece la relación de neutrófilos/linfocitos, que constituye un predictor de gravedad para dicha enfermedad <sup>(17,18)</sup>

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 graves. <sup>(19)</sup> 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 del 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 con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para SARS-CoV-2 en tiempo real (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 caracterizados por tos, congestión nasal y rinorrea serosa. Se mantiene con estos síntomas durante cinco días, cumple tratamiento ambulatorio con Cefixime (8 mg/kg/día) vía oral. Entre el sexto y séptimo días de inicio de los síntomas empeoró la sintomatología respiratoria con polipnea marcada, aumento del trabajo respiratorio y desaturación, acompañado de taquicardia manifiesta, (Tabla 1) toma del estado general y deposiciones líquidas, lo que determinó su ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

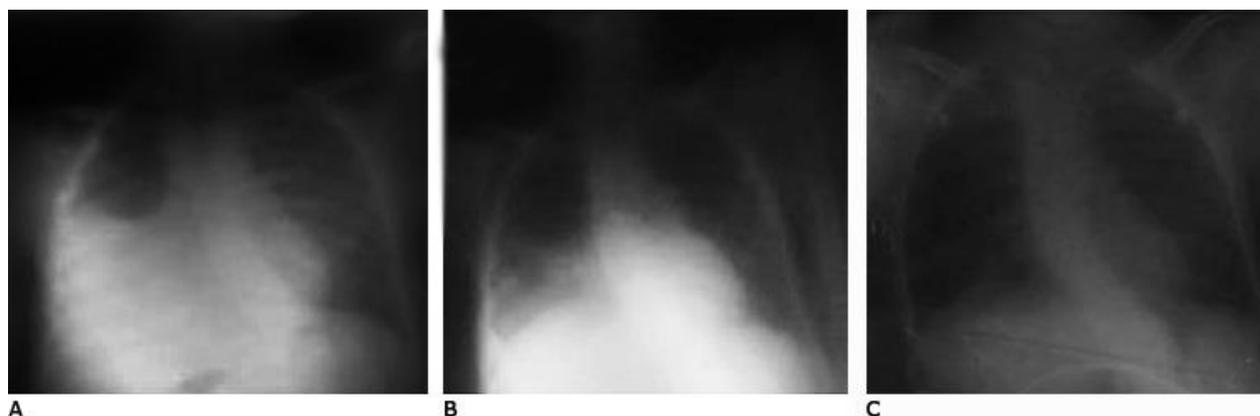
**Tabla 1** - Parámetros clínicos del paciente, al momento del ingreso, así como a las 48, 96 y 120 horas después de iniciado el tratamiento con CIGB 258

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 *	180	298	350	388

\*Relación entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.

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 por ultrasonografía de tórax. Se realizó

pleurostomía mínima baja y se drenaron 500 ml de líquido seroso claro compatible con exudado. La radiografía de tórax después de la pleurostomía, (Fig. A) mostro patrón radiológico de neumonía organizada en base pulmonar y tercio medio de pulmón derecho, con alteraciones similares en hemitorax izquierdo.



**Fig. -** Evolución radiológica de la paciente. A) Radiografía al ingreso. B) Radiografía 48 horas de inicio de tratamiento. C) Radiografía 120 horas de inicio de tratamiento\_egreso de la unidad de cuidados intensivos.

En la figura 1A, se aprecia patrón radiológico de neumonía organizada en base y tercio medio del pulmón derecho, con infiltrado intersticial en campo izquierdo. En B, reabsorción parcial de las lesiones inflamatorias en ambos campos pulmonares y en 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 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 <sup>A</sup>	$23,4 \times 10^9$	$21,7 \times 10^9$	$11,0 \times 10^9$	$9,6 \times 10^9$
Cociente P/L <sup>B</sup>	4	2,9	1,8	1
PCR <sup>C</sup>	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
VSG <sup>D</sup>	49	40	35	20

<sup>A</sup>Conteo total de neutrófilo; <sup>B</sup>cociente polimorfo nuclear/ linfocitos; <sup>C</sup>proteína C reactiva; <sup>D</sup>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 inició 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 Cuba.<sup>(20)</sup>

El examen físico de la paciente una vez evacuado el derrame pleural mostró palidez cutánea, coloración cianótica de lecho ungueal y peribucal, mucosas húmedas e hipocoloreadas, frecuencia respiratoria de 52 respiraciones por minuto, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica moderada y aleteo nasal intermitente, saturación de oxígeno de 88 %, sin oxígeno suplementario, frecuencia cardíaca 145 latidos por minutos, tensión arterial de 100/70 mm Hg, pulsos presentes y fuertes (Tabla 1). La paciente se encontraba obnubilada, pupila isocóricas y reactivas, sin signos de irritación meníngea.

Se tomaron las medidas iniciales de estabilización, oxigenoterapia por mascara facial a 5 litro/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  $PO_2$  80 mm Hg con  $PCO_2$  83 mm Hg) 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 presiométrica (asistida controlada). Una hora después de iniciada la ventilación no invasiva, se observó disminución de 20 % de la frecuencia respiratoria y cardíaca, con mejoría de la dinámica ventilatoria, saturación de oxígeno al 100 %, que posibilitó disminuir los niveles de fracción inspirada de oxígeno a 48 %.

La 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 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)<sup>(20)</sup> como conducta terapéutica en la paciente pediátrica confirmado sintomática crítica.

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 1). El conteo total de neutrófilos y el cociente neutrófilo/linfocito mostró mejoría en comparación con el ingreso. Al quinto día de tratamiento, los biomarcadores de la inflamación se normalizaron. (Tabla 2). La paciente egresa después de 14 días de evolución, una vez concluido el tratamiento antimicrobiano. En consultas de seguimiento no se han encontrado secuelas.

## Discusión

Los niños representan entre 1-5 % de los casos de COVID-19 diagnosticados en la población mundial.<sup>(21)</sup> El sexo masculino, las condiciones médicas preexistentes 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.<sup>(4,22)</sup> 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 vascular.<sup>(6)</sup>

Meena y otros,<sup>(23)</sup> encuentran que más de la mitad de los pacientes tenían fiebre y tos, 11 % respiración rápida y 13 % manifestaciones gastrointestinales, solo 4 % presentó enfermedad grave o crítica; por su parte Zimmermann,<sup>24</sup> demuestra que 35 % de los niños son asintomáticos, los síntomas más frecuentes fueron tos (48 %), fiebre (42 %) y faringitis (30 %). Otros síntomas fueron 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 y se desarrolla 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 citocinas que provoca una situación de hiperinflamación conocida como tormenta de citoquinas, responsable del SDRA.<sup>(6,25)</sup>

El momento evolutivo de inicio de los síntomas y su intensificación ubicaron a esta 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 la 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 y otros,<sup>(26)</sup> en una serie de once niños ingresados en una unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de enfermedad grave por SARS-CoV-2, describen 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.<sup>(25)</sup> 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 que coincide con los resultados publicados de varios autores <sup>(27,28)</sup> (Fig.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,<sup>(29,30)</sup>. Mudatsir y otros,<sup>(31)</sup> en una revisión sistemática concluye, 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. 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 hacia 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.<sup>(32)</sup>

En la segunda y tercera fase los tratamientos empleados son inhibidores de la respuesta inflamatoria<sup>(32)</sup>(esteroides, los anticuerpos monoclonales contra citocinas proinflamatorias 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.<sup>(14)</sup>

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.<sup>(17,18)</sup>

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-19.<sup>(19)</sup>

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, en la paciente que aquí se presenta, 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 y otros,<sup>(17)</sup> quienes demuestran 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 las concentraciones de los biomarcadores asociados con hiperinflamación y las citocinas disminuyeron durante el tratamiento.

Hernández-Cedeño y otros,<sup>(18)</sup> encuentran 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, a partir 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. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New Engl J Med.* (2020);382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
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(4S1):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. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.* (2020) 39(70) 2085–2094, <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
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. Solís Cartas Urbano, Martínez Larrarte José Pedro. Opciones terapéuticas al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con la COVID-19. Rev Cubana Med Milit. 2020 [citado 2021 Mar 28]; 49( 3 ):e783. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/783>
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) . JAMA. (2020) 324(8):782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
13. Domínguez 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. (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. 2017;17:209–16.
15. Corrales O. (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. Clin Rheumatol. 2019;38:955–60.
16. Barberá A. (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 Chaper. 2016;21:735–44.
17. Venegas-Rodríguez R. CIGB-258 Immunomodulatory Peptide: Compassionate Use for Critical and Severe COVID-19 Patients. Austin J Pharmacol Ther. 2020;8(1):1119.
18. Hernández-Cedeño M. CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. Cell Stress Chaper. 2021; 26:515–525 .doi: 10.1007/s12192-021-01197-2
19. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. 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). La Habana; CECME, 2020 junio 17. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/covid-19/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1>.

20. Ministry of Public Health of Cuba. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 Versión 1.5 . Havana, 2020 August. Disponible en: [https://www.mined.gob.cu/wp-content/uploads/2020/08/VERSION-5-DEL-PROTOCOLO-PARA-PUBLICAR-13-DE-AGOSTO-2020\\_compressed.pdf](https://www.mined.gob.cu/wp-content/uploads/2020/08/VERSION-5-DEL-PROTOCOLO-PARA-PUBLICAR-13-DE-AGOSTO-2020_compressed.pdf).

21. Tezer H, Bedir Demirdağ 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. 2021; 40 (137-e145).doi: <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, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramírez J, Slöcker Barrio M; Spanish Pediatric Intensive Care Society working group on SARS-CoV-2 infection, 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. 2020;24(1).doi: <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.
30. 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.
31. 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.
32. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores de la presente investigación, declaramos que no existen conflictos de intereses entre las partes y el envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista, estando todos de acuerdo con su contenido.

#### **Contribución de los autores**

*Rafael Rubio Ortega:* diseño del estudio, revisión bibliográfica, redacción de la versión final del manuscrito.

*Valentín Santiago Rodríguez Moya:* búsqueda bibliográfica, proceso de revisión científica de la versión definitiva.

*Mariani Leiva Machado:* revisión bibliográfica.

*María del Carmen Domínguez Horta:* diseño el esquema de tratamiento con el péptido CIGB-258, analizo los resultados y participo en la redacción del manuscrito.