

Efecto terapéutico de Jusvinza en pacientes con artritis idiopática juvenil

Therapeutic Effect of Jusvinza in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Dolores Teresa Cantera Ocegüera¹ <https://orcid.org/0000-0003-4203-8763>

Mónica Herrera Wong² <https://orcid.org/0000-0003-4624-0942>

Alexander Leal Aguirre³ <https://orcid.org/0009-0001-5417-1433>

María del Carmen Domínguez Horta^{2,3*} <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

¹Hospital Pediátrico Borrás-Marfán. La Habana, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Departamento de Farmacéuticos, División de Investigaciones Biomédicas. La Habana, Cuba.

³Escuela Latinoamericana de Medicina, Departamento de Fisiología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mcarmen.dominguez@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La artritis idiopática juvenil es una enfermedad autoinmune crónica y multifactorial, que se caracteriza por una afectación de la homeostasis inmunológica, el aumento de las citocinas proinflamatorias y la secreción de autoanticuerpos. Los estudios clínicos en artritis reumatoide y COVID-19 han demostrado que Jusvinza, un péptido modificado derivado de la proteína de estrés celular de 60 kDa, tiene actividad antiinflamatoria y es capaz de inducir mecanismos asociados con la restauración de la homeostasis inmunológica.

Objetivo: Describir la evolución clínica, la aparición de efectos adversos y las variaciones en la concentración de citocinas proinflamatorias, los anticuerpos

antipéptidos cíclicos citrulinados y el factor reumatoideo en tres pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con Jusvinza.

Presentación de los casos: Se incluyeron tres pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con Jusvinza durante tres meses: dos pacientes con subtipo poliarticular y factor reumatoideo positivo y negativo, respectivamente, y un paciente del subtipo sistémico. Se tomaron muestras de sangre antes del tratamiento y cada 30 días después de culminado. Los pacientes mostraron evidencias de mejoría clínica, asociada a la disminución de las citocinas proinflamatorias. Los niveles de los anticuerpos no aumentaron. Los efectos adversos fueron clasificados como leves y reversibles.

Conclusiones: El tratamiento fue seguro para los pacientes. La mejoría clínica, asociada a la disminución de las citocinas, y la estabilidad en los niveles de anticuerpos patogénicos demuestran las potencialidades de Jusvinza como candidato terapéutico para la artritis idiopática juvenil.

Palabras clave: Jusvinza; artritis idiopática juvenil; citocinas proinflamatorias; factor reumatoideo; anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados.

ABSTRACT

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis is a chronic and multifactorial autoimmune disease, which is characterized by an impairment of immunological homeostasis, an increase in proinflammatory cytokines and the secretion of autoantibodies. Clinical studies in rheumatoid arthritis and COVID-19 have shown that Jusvinza, a modified peptide derived from the 60 kDa cellular stress protein, has anti-inflammatory activity and is capable of inducing mechanisms associated with the restoration of immunological homeostasis.

Objective: To describe the clinical evolution, the appearance of adverse effects and the variations in the concentration of proinflammatory cytokines, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in three patients with juvenile idiopathic arthritis treated with Jusvinza.

Case report: Three patients with juvenile idiopathic arthritis treated with Jusvinza for three months were included: two patients with polyarticular subtype and positive and negative rheumatoid factor, respectively, and one patient with the systemic subtype. Blood samples were taken before treatment and every 30 days after completion. The patients showed evidence of clinical improvement, associated with

the decrease in proinflammatory cytokines. Antibody levels did not increase. Adverse effects were classified as mild and reversible.

Conclusions: The treatment was safe for patients. The clinical improvement, associated with the decrease in cytokines, and the stability in the levels of pathogenic antibodies demonstrate the potential of Jusvinza as a therapeutic candidate for juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: Jusvinza; juvenile idiopathic arthritis; proinflammatory cytokines; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Recibido: 23/05/2023

Aceptado: 18/06/2024

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad autoinmune crónica y multifactorial, que comprende un grupo heterogéneo de artritis de origen desconocido. Comienza antes de los 16 años y tiene un período de duración de más de seis semanas.⁽¹⁾

La Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología clasifica esta enfermedad en siete subtipos: artritis idiopática juvenil sistémica, oligoartritis, poliartritis factor reumatoideo (FR) positivo y negativo, artritis psoriásica, artritis relacionada con entensitis y artritis indiferenciada.⁽¹⁾

La AIJ poliarticular envuelve cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses. Los pacientes presentan dolor, artritis simétrica y factores extraarticulares como anorexia, fatiga, pérdida de peso, anemia, elevados marcadores inflamatorios, rigidez matutina y fiebre en bajo grado.⁽²⁾

La variante positiva representa entre el 2 y el 7 % de los pacientes con AIJ y es el equivalente a la artritis reumatoide (AR) FR positivo en adultos. La variante seronegativa representa entre el 11 y el 28 %, y tiene un curso menos agresivo.⁽³⁾

Por su parte, la AIJ sistémica constituye entre el 4 y el 17 % de los casos.⁽³⁾ Los pacientes presentan afectaciones poliarticulares simétricas, con fiebre diaria

intermitente de más de 39 °C,⁽²⁾ *rash* dérmico, linfadenopatía generalizada, hepatomegalia o esplenomegalia y serositis. Además, corren el riesgo de desarrollar el síndrome de activación de macrófagos, una complicación causada por la producción masiva de citocinas proinflamatorias.

Los estudios realizados en los últimos años han demostrado que la AIJ sistémica es diferente a los otros subtipos, con una patogénesis inmunitaria distinta. Por tanto, debe ser tratada como una enfermedad autoinflamatoria adquirida.

Los niños con este subtipo de AIJ no tienen signos de reacciones inmunitarias antígeno-específicas mediadas por linfocitos. Los signos clínicos de la AIJ sistémica se asocian más con una granulocitosis, trombocitosis y un incremento de los reactantes de la fase aguda, lo cual indica una activación descontrolada del sistema inmunitario innato.⁽⁴⁾

Determinados genes influyen en el desarrollo de la AIJ. Los más estudiados son los que codifican a las moléculas HLA. Por ejemplo, el HLA-B27 ha sido asociado con el desarrollo de la artritis relacionada con la entesitis tanto en niños como en adultos. Las moléculas clase II, HLA-DR1 y HLA-DR4, incrementan el riesgo de padecer la AIJ poliarticular.

Por otra parte, HLA-DR4 está relacionado con el subtipo poliarticular FR positivo en niños mayores de seis años. Este gen podría resultar protector en pacientes con AIJ poliarticular de comienzo reciente. Otras moléculas HLA asociadas con la AIJ por varios investigadores son HLA-A2, HLA-DR-5 (DR11), HLA-DR8 y HLA-DPB1*0201.^(3,4)

La inmunopatogénesis de la AIJ se caracteriza por un incremento de las citocinas proinflamatorias en el plasma y el fluido sinovial. A diferencia de la interleucina-17 (IL-17), secretada por las células T de fenotipo Th17, desempeña un papel importante en la activación y evolución hacia los estados más graves de la enfermedad

Además, la presencia de anticuerpos patogénicos, como el FR, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP, por sus siglas en inglés) han sido empleados como marcadores serológicos para el diagnóstico de la enfermedad.^(5,6)

Varios trabajos experimentales han confirmado que las células T reguladoras en la artritis presentan un deterioro en sus funciones, pues, a pesar de suprimir la proliferación de células T CD4⁺CD25⁺ autólogas, no son capaces de inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias.

En el subtipo oligoarticular de la AIJ, se ha demostrado que aquellos pacientes que remiten espontáneamente tienen una respuesta de células T CD4⁺ específicas a la HSP60 humana, con funciones reguladoras capaces de controlar la inflamación. Estas células expresan el marcador CD30 y durante las fases activas de la enfermedad secretan altos niveles de interleucina-10 (IL-10).

En cambio, en los pacientes con AIJ poliarticular, que no remiten espontáneamente, las células T que responden a la HSP60 humana tienen bajos niveles de expresión de CD30 e IL-10. Estos resultados sugieren que las células T con funciones reguladoras contribuyen a la remisión de la enfermedad en los pacientes con AIJ oligoarticular.^(7,8)

El tratamiento de la AIJ se basa, inicialmente, en fármacos antiinflamatorios no esteroideos y drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad, en particular, el metotrexato. Además, incluye aspectos higieno-dietéticos, la combinación con analgésicos, esteroides, infiltraciones intraarticulares, así como la medicina física y la rehabilitación.^(1,9)

Los pacientes que no responden a estos tratamientos son tratados con terapias biológicas, las cuales han demostrado causar inmunosupresión; alrededor de un tercio de los pacientes no responden a estas.^(9,10)

Una alternativa terapéutica para la AIJ es la inducción de tolerancia inmunológica mediante el uso de ligandos peptídicos modificados (APL, por sus siglas en inglés).^(11,12,13)

El principio activo de Jusvinza es un APL derivado de la proteína de estrés celular humana de 60 kDa. Este péptido inhibió la inflamación en varios modelos experimentales de AR.^(14,15)

En estudios preclínicos y ensayos clínicos fase I y II en pacientes con diagnóstico de AR, Jusvinza redujo los niveles del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la IL-17 y el interferón- γ (IFN- γ); además, aumentó la frecuencia de las células T reguladoras.^(14,16,17)

El esquema de tratamiento seguido para el ensayo clínico fase I tuvo una duración de seis meses. Los pacientes recibieron la administración subcutánea de Jusvinza una vez por semana durante el primer mes y, posteriormente, una administración mensual durante cinco meses. Se mantuvo el seguimiento de los pacientes durante los seis meses posteriores a la culminación del tratamiento.⁽¹⁸⁾

Asimismo, esta molécula ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes con COVID-19 y signos de hiperinflamación, bajo una autorización de uso de emergencia.⁽¹⁹⁾

Se ha demostrado que la terapia con Jusvinza induce la inhibición de la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos en pacientes adultos en estado grave con esta enfermedad. Además, disminuye las concentraciones de interleucina-6 (IL-6), TNF- α e IL-10, y restablece la relación de neutrófilos/linfocitos, que constituye un predictor de gravedad.^(20,21,22)

El esquema de tratamiento seguido para la COVID-19 consiste en la administración intravenosa de 1 o 2 mg de Jusvinza cada 12 h, hasta la resolución de la enfermedad, si el paciente se encuentra en estado grave. Si el paciente presenta un cuadro crítico, se aplican 2 mg de Jusvinza cada 12 h, hasta el día de extubación del paciente, y se continúa con 1 mg cada 24 h durante tres días.

Este protocolo de tratamiento se aplicó de forma compasiva a 120 niños cubanos con COVID-19, en condiciones críticas o graves (resultados en fase de publicación). Como consecuencia de este esquema, se observó una mejoría clínica y radiológica a las 48 h de tratamiento y una disminución rápida de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de eritrosedimentación (VSG).^(21,22)

Sobre la base de estos antecedentes en AR y COVID-19,⁽²³⁾ se decidió conformar el protocolo para el estudio actual, combinando la aplicación subcutánea del fármaco, como en los pacientes con AR, con el aumento de la frecuencia de administración, a partir de los resultados en los pacientes pediátricos con COVID-19, en los cuales se demostró una disminución rápida en los niveles de PCR y VSG.

Se establecieron tres administraciones semanales de 1 mg de Jusvinza durante un mes, por vía subcutánea. En el segundo mes y la primera semana del tercero, se realizaron dos administraciones semanales de 0,5 mg.

El objetivo del estudio fue describir la evolución clínica, así como las variaciones en la concentración de citocinas proinflamatorias, anticuerpos anti-CCP y el FR, en tres pacientes con AIJ, tratados con Jusvinza. Adicionalmente, se identificó la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento.

Presentación de los casos

Se incluyeron tres pacientes diagnosticados con AIJ en el Hospital Pediátrico Borrás-Marfán de La Habana, Cuba.

Los criterios para la inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticados con AIJ.
- Pacientes con actividad clínica alta según la Puntuación de la Actividad de la Artritis Juvenil (JADAS, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con más de cinco años de diagnosticada la enfermedad, sin respuesta a los tratamientos estándares.

Los pacientes se trataron con 1 mg de Jusvinza, administrado por vía subcutánea, tres veces a la semana durante el primer mes. En el segundo mes, la dosis se disminuyó a 0,5 mg, con dos administraciones semanales. Se continuó con esta dosis y frecuencia durante la primera semana del tercer mes (fig.1).

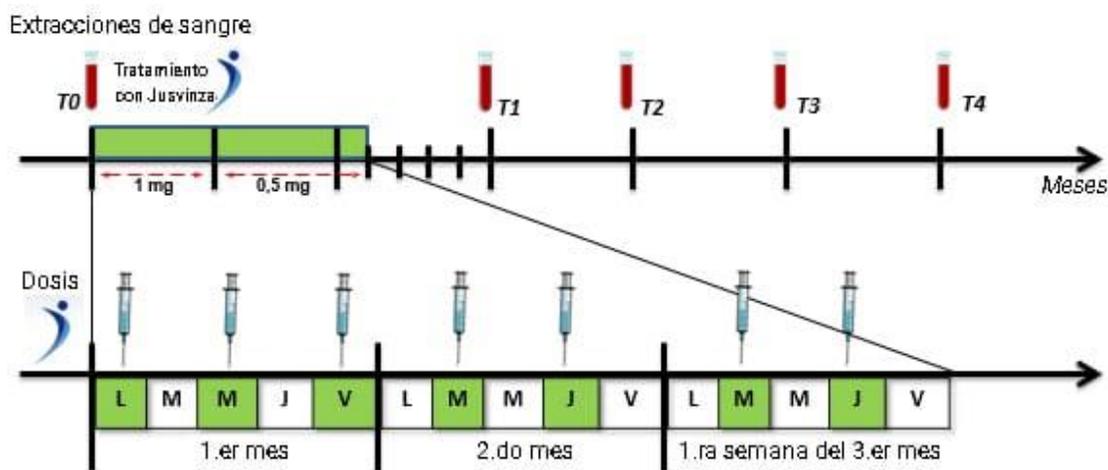


Fig. 1 - Esquema terapéutico seguido para las extracciones de sangre (tubos de ensayo en rojo) y la administración de las dosis de Jusvinza (jeringas) representada en meses. T0: Extracción antes de comenzar el tratamiento. T1-4: extracciones correspondientes a los meses posteriores a la culminación del tratamiento. L, M, M, J, V: Días de la semana.

La evaluación clínica de los pacientes se realizó antes del tratamiento y con una frecuencia mensual luego de concluido. Se analizó el número de articulaciones

inflamadas y dolorosas, así como el JADAS-10 (subtipo oligoarticular) o 27 (subtipo poliarticular).

A cada paciente se le realizó hemograma con diferencial (hemoglobina, hematocrito, conteo de leucocitos, linfocitos y plaquetas) y cuantificación de los parámetros bioquímicos (glicemia, transaminasas, triglicéridos y creatinina) (tabla 1).

Tabla 1 - Parámetros bioquímicos de los pacientes analizados antes del tratamiento y al alcanzar la inactividad clínica con medicación

Análisis		Caso 1		Caso 2		Caso 3	
		Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Hemograma completo	Hemoglobina (g/L)	112	109	150	149	120	140
	Hematocrito	ND	ND	0,46	0,44	0,39	0,42
	Conteo de leucocitos (*10 ⁹ /L)	10,1	6,1	6,8	8,7	8,1	12,8
	Linfocitos (valor relativo en %)	54	46	43	68	56	29
	Plaquetas (*10 ⁹ /L)	491	383	263	280	230	218
Parámetros bioquímicos	Glicemia (mmol/L)	3,34	3,97	4,7	3,8	4,3	4,0
	TGO (U/L)	19,3	14	10,3	12	12,2	38,4
	TGP (U/L)	28,4	10	13,5	28	16,8	43,6
	Triglicéridos (mmol/L)	2,39	2,21	1,6	1,6	1,18	0,93
	Creatinina (μmol/L)	ND	36	79,6	84	65,1	64,6

ND: no determinado

Se tomaron muestras de sangre mediante punción venosa antes de iniciar el tratamiento y cada 30 días luego de culminado. A partir de esta sangre se obtuvo el suero para el análisis, mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), de los niveles de citocinas proinflamatorias: TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 e interleucina-2 (IL-2); y de anticuerpos FR y anti-CCP.

Los niveles de citocinas se analizaron en cada extracción de sangre. En cambio, los anticuerpos anti-CCP y FR se cuantificaron antes de iniciar el estudio y a los tres y cinco meses después de concluido el tratamiento. Los resultados se graficaron utilizando el programa estadístico GraphPad Prism 9.

La identificación de posibles eventos adversos se realizó durante la administración de Jusvinza y en cada consulta. Fueron clasificados según la Regulación 45-2007

de la Autoridad Reguladora de Cuba: “Requisitos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos”.⁽²⁴⁾

Esta regulación concuerda con los Criterios Comunes de Toxicidad para los Eventos Adversos, versión 3.0, del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica.

El estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética del hospital. Los tutores de los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito, acorde con los procedimientos éticos para investigaciones en humanos descritos en la Declaración de Helsinki.⁽²⁵⁾

Caso 1

Se trató de una adolescente femenina de trece años con AIJ poliarticular FR positivo, que comenzó con la enfermedad desde los cuatro años. La paciente mantenía un tratamiento por vía oral con 12,5 mg de metotrexato por semana, 20 mg diarios de Arava (leflunomida) y 5 mg de prednisona por día.

Además, la paciente tuvo una infiltración intraarticular con esteroide, dos meses antes de ser incluida en este estudio. Antes de comenzar el tratamiento con Jusvinza, en la evaluación clínica inicial, presentaba siete articulaciones dolorosas e inflamadas. Dentro de los parámetros de laboratorio, la VSG se encontraba elevada (35 mm/h) y el valor de JADAS-27 era de 4,39, lo cual indicaba una actividad moderada de la enfermedad.

Luego de un mes de tratamiento con Jusvinza, la paciente mejoró considerablemente sus parámetros clínicos. Durante el examen físico solo se detectaron dos articulaciones dolorosas, sin inflamación.

La VSG se encontraba dentro de valores normales: 3 mm/h. El valor de JADAS-27 disminuyó a 1,57; con evaluación del médico entre 1 y 2 en la escala. Estos resultados clasificaron el estado de la paciente como enfermedad mínimamente activa con medicación. Según las consultas de seguimiento, mantuvo esta condición durante seis meses.

Los resultados del análisis de citocinas estuvieron en concordancia con los parámetros clínicos determinados en las consultas de seguimiento. Se cuantificaron las citocinas proinflamatorias TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 e IL-2, antes y después de culminar el esquema terapéutico con Jusvinza.

La paciente presentó un aumento de IL-6 y TNF- α al segundo mes de haber culminado el tratamiento. Posteriormente, tuvo una disminución de ambas citocinas hasta el límite de detección del inmunoensayo. El resto de las citocinas se mantuvieron sobre los niveles inferiores de detección.

Al inicio del estudio, la paciente era positiva a FR y anti-CCP, y mantuvo esa condición durante los tiempos evaluados.

Caso 2

Se trató de un adolescente masculino de dieciocho años, que inició con AIJ subtipo sistémico a los ocho años. El paciente presentaba dolores articulares y fiebre diaria en horas de la tarde.

En el momento de inicio de la enfermedad, presentó fiebre, *rash* cutáneo, artritis (evidente en rodilla, codo, muñeca y sinovitis de cadera recurrente), hepatoesplenomegalia, hematuria, fatiga, pérdida de peso y caída del cabello.

Su tratamiento consistía en la administración de 10 mg diarios de prednisona, 10 mg semanales de metotrexato, 5 mg diarios de ácido fólico, 250 mg de naproxeno cada 12 h y 25 mg de dexclorfeniramina por día durante dos años. Se había suspendido el tratamiento de forma gradual por evolución clínica asintomática.

El paciente había tenido COVID-19 tres meses antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza. Después del período de infección con el virus, la AIJ se reactivó con patrón oligoarticular sin manifestaciones sistémicas, de acuerdo a la clasificación de la enfermedad.

En el momento de su inclusión en el estudio, el paciente presentaba cuatro articulaciones dolorosas. La VSG se encontraba en 8 mm/h, tenía FR negativo y el JADAS-10 indicó una actividad alta de la enfermedad.

Una vez iniciado el tratamiento con Jusvinza, desapareció la inflamación articular, la rigidez matinal y los dolores articulares esporádicos. Esto llevó a criterios provisionales de inactividad clínica con medicación, con puntaje entre 0 y 1 en la escala de evaluación clínica por el especialista, que se mantuvo durante doce meses, según las consultas de seguimiento.

En el inicio del estudio, los resultados del análisis de citocinas mostraron valores de 27,33 y 21,81 pg/mL de IL-17 e IL-2 respectivamente, los cuales tendieron a disminuir una vez culminado el tratamiento con Jusvinza. Al tercer mes estas

citocinas no se detectaron en el suero del paciente, según el inmunoensayo empleado para el estudio.

En la primera extracción después de culminado el tratamiento con Jusvinza, se detectó TNF- α en suero (18,46 pg/mL). En las extracciones posteriores, en cambio, no se detectó esta citocina en las muestras.

Con respecto a los niveles de anticuerpos, el paciente se mantuvo negativo al FR y los anti-CCP durante los tiempos evaluados.

Caso 3

Se trató de una adolescente femenina de catorce años, que inició con la enfermedad a los nueve años. Su diagnóstico consistía en una AIJ poliarticular FR negativo.

La paciente mantenía tratamiento por vía oral con 10 mg semanales de metotrexato y 20 mg diarios de prednisona. Antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza, en la evaluación clínica inicial, presentaba ocho articulaciones dolorosas e inflamadas.

Dentro de las articulaciones afectadas, se observaron los carpos, rodillas, tobillos, tarsos y metacarpofalángicas II y III de ambas manos. La VSG se encontraba elevada (45 mm/h) y el valor de JADAS-27 era de 9, lo cual indicaba una actividad alta de la enfermedad.

Luego de dos meses de culminado el tratamiento con Jusvinza, la paciente mostró una mejoría en los parámetros clínicos. El examen físico indicó que no había articulaciones dolorosas ni inflamadas. Se disminuyó el tratamiento con prednisona a 10 mg diarios.

La VSG se encontraba en 16 mm/h y el valor de JADAS-27 disminuyó a 1. Esto indicó criterios provisionales de la enfermedad inactiva con medicación. La paciente mantuvo esta condición durante siete meses, según las consultas de seguimiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza, la paciente presentaba valores de 42,77 pg/mL de IL-2, 44,61 pg/mL de TNF- α y 44,32 pg/mL de IL-6. Una vez culminado el tratamiento, estos niveles disminuyeron progresivamente.

De forma excepcional, en el tercer mes se observó un aumento del TNF- α (304,64 pg/mL), que luego disminuyó. El resto del perfil de citocinas se mantuvo no detectable para el ensayo.

Además del FR, los anticuerpos anti-CCP se mantuvieron negativos durante el curso de la investigación. Los eventos adversos identificados en los tres pacientes fueron

dolor y ardor en el sitio de administración de Jusvinza. Tanto uno como otro desaparecieron entre 1 y 3 minutos después de la inoculación.

A continuación, se muestra el comportamiento de las citocinas proinflamatorias y de los niveles de anticuerpos anti-CCP y FR en los tres casos presentados (fig. 2).

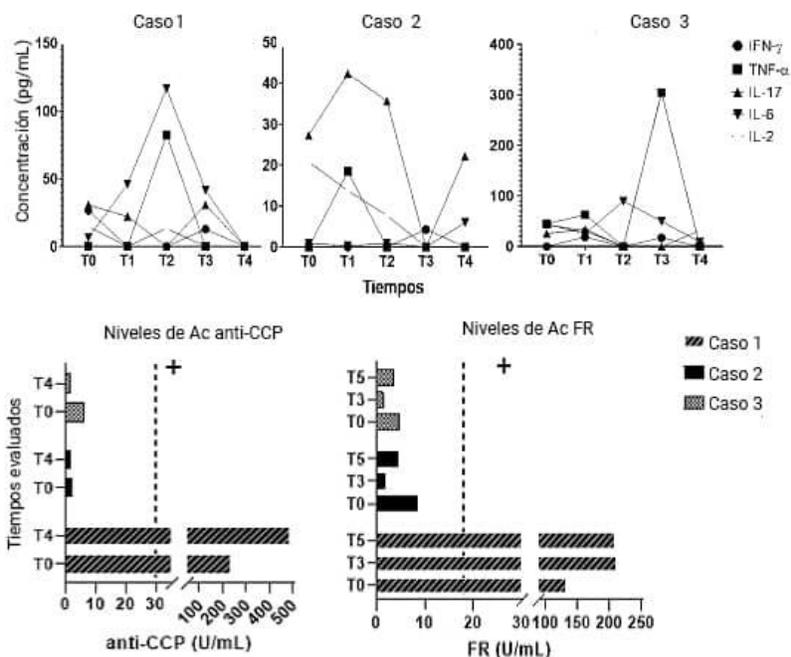


Fig. 2 - Comportamiento de las citocinas proinflamatorias en el suero de los pacientes, analizadas mediante ELISA, antes del tratamiento y cada 30 días luego de culminado. El límite de detección de los ensayos de TNF- α , IL-6, IL-2, IFN- γ e IL-17 fue de 0,5; 0,70; 7; 8 y 15 pg/mL, respectivamente. Niveles de anticuerpos anti-CCP cuantificados antes del estudio y después de cuatro meses de culminado el tratamiento con Jusvinza. Se consideraron positivos los valores de anti-CCP > 30 U/mL (línea discontinua). Niveles de anticuerpos FR tipo IgG, cuantificados antes del estudio y después de tres y cinco meses de culminado el tratamiento con Jusvinza. Se consideraron positivos los valores de FR > 18 U/mL (línea discontinua). T0: Extracción realizada antes del tratamiento con Jusvinza. T1-5: Extracciones correspondientes a cada mes luego de concluir el tratamiento. Ac: anticuerpos.

Discusión

Jusvinza es un fármaco con propiedades antiinflamatorias, utilizado para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 bajo una autorización de uso de emergencia. El tratamiento con Jusvinza induce la inhibición de la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Además, disminuye las concentraciones de TNF- α , IL-6 e IL-10, y restablece la relación de neutrófilos/linfocitos.^(20,21,22)

Sobre la base de estos resultados, el péptido se ha usado de forma compasiva en el tratamiento de pacientes pediátricos con COVID-19 y signos de hiperinflamación. Por ejemplo, se utilizó para el tratamiento de una neumonía grave en un paciente pediátrico. El fármaco indujo una mejoría clínica y contribuyó a la resolución de la neumonía.⁽²⁶⁾ El esquema utilizado demostró un buen perfil de seguridad y redujo las citocinas asociadas a esta condición patológica.^(21,27)

Asimismo, Jusvinza ha demostrado resultados positivos en el tratamiento de pacientes con AR. Esto se evidenció en el curso de un ensayo clínico fase I, donde se aplicó a los pacientes por vía subcutánea durante seis meses.⁽¹⁸⁾

Además, se concluyó el ensayo clínico fase II en pacientes con AR. Este ensayo, que incluyó a 187 pacientes, fue doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Los resultados de la investigación confirmaron un buen perfil de seguridad. Se demostró la mejoría clínica de los pacientes con respecto al grupo placebo (resultados en fase de publicación).

A partir de estos resultados, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) emitió el registro sanitario de Jusvinza para el tratamiento de pacientes con AR.

En el esquema de tratamiento para la COVID-19 se utiliza la vía intravenosa. Los resultados demostraron que a las 48 h de iniciado el tratamiento ocurría una mejoría en los signos vitales de los pacientes.⁽²¹⁾ Además, los niveles de VSG disminuyeron significativamente a partir ese mismo tiempo. En cambio, la disminución de este biomarcador fue más lenta en los pacientes incluidos en el ensayo clínico fase I de AR.^(18,22)

En el estudio del paciente pediátrico con neumonía, a las 120 h se evidenció una disminución de la VSG de 49 a 20 mm/h. Esto corrobora que el esquema de tratamiento aplicado en COVID-19 tiene un efecto más inmediato sobre la reducción de los niveles de este biomarcador con respecto al esquema seguido en el ensayo clínico de AR.

A partir de estos resultados, se modificó el esquema terapéutico usado en las investigaciones clínicas en pacientes con AR,⁽¹⁸⁾ para el tratamiento de los tres pacientes con AIJ descritos en este estudio.

Se incorporó un nuevo esquema terapéutico para estos pacientes. Se ejecutaron tres administraciones semanales de 1 mg de Jusvinza durante un mes, por vía subcutánea. En el segundo mes y la primera semana del tercero, se realizaron dos administraciones semanales de 0,5 mg.

Se incluyeron tres pacientes con diferentes subtipos de AIJ, que contaban con cinco años de evolución de la enfermedad, sin respuesta a los medicamentos clásicos para tratarla. Los pacientes presentaban una actividad alta y nunca habían alcanzado la remisión.

Durante el tratamiento con Jusvinza no se identificaron efectos adversos asociados al fármaco. Los resultados coincidieron con lo descrito en las investigaciones clínicas en AR y COVID-19.^(18,20)

Los tres pacientes mejoraron su estado clínico y mantuvieron la inactividad clínica con medicación durante más de cinco meses y sin aumento de los niveles de anticuerpos anti-CCP y FR.

Los eventos adversos identificados en los pacientes fueron ligeros y reversibles, y coincidieron con lo descrito en el ensayo clínico fase I en pacientes con AR.⁽¹⁸⁾

El caso 1, de subtipo AIJ poliarticular FR positivo, presentó niveles detectables de IL-2 (14,67 pg/mL), IL-6 (6,54 pg/mL), IL-17 (30,67 pg/mL) e IFN- γ (26,67 pg/mL) en el suero antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza.

Una vez concluido, al primer mes se observó una disminución de estas citocinas. La IL-6 y el TNF- α aumentaron en T2, así como la IL-17 en T3. Sin embargo, ninguna de estas tres citocinas se detectó en T4.

Esta variación puede deberse a la inducción de la expresión de la IL-17 por la IL-6 y TNF- α durante los procesos inflamatorios de base inducidos por un virus u otro patógeno, acorde con lo descrito en los trabajos de *Bruck* y otros⁽²⁸⁾ y *Wang* y otros.⁽⁸⁾

Las demás citocinas se mantuvieron a niveles bajos durante el estudio, lo cual indica que, al menos hasta ese tiempo, hubo un efecto antiinflamatorio de Jusvinza en la paciente del caso 1.

Estos resultados son congruentes con el efecto observado en la clínica, donde se evidenció la mejoría de la paciente al mes de iniciado el tratamiento con el péptido, pues alcanzó la inactividad clínica de la enfermedad con medicación.

La cuantificación de las citocinas en el caso 3 mostró un comportamiento similar al descrito anteriormente. Hubo un aumento de IL-6 y TNF- α en T2 y T3, respectivamente. Además, ocurrió un incremento de IL-17 en T1. La fluctuación de los niveles de estas citocinas concuerda con que el sistema inmunitario es redundante.

Estas citocinas están relacionadas con la respuesta celular Th17. El IFN- γ , que marca el fenotipo celular Th1, se mantuvo a niveles bajos tanto en el caso 1 como en el caso 3, lo que confirma que el fenotipo Th17 fue el que condujo la patogénesis de la enfermedad en los pacientes analizados.

Esto está acorde con lo referenciado por varios autores,^(5,6,9) quienes explican que la respuesta Th17 se encuentra exacerbada en los pacientes con AIJ debido a una reducción del fenotipo T regulador.

Las evaluaciones clínicas del caso 3 mostraron que la paciente alcanzó la inactividad clínica en el segundo mes de iniciado el tratamiento. Esto indica que hubo un control de la magnitud de la inflamación.

Los estudios preclínicos y los ensayos clínicos fase I y II con Jusvinza en pacientes con AR, y las investigaciones clínicas en COVID-19 han demostrado que este péptido reduce los niveles de TNF- α , IL-17, IFN- γ ,^(14,16,17) IL-6 e IL-10.^(20,21)

Esto coincide con los hallazgos referidos en el presente estudio e indica que, en los pacientes pediátricos con AIJ, el péptido tiene un mecanismo de acción similar al de los adultos con AR.

Según los parámetros bioquímicos, los pacientes con AIJ sistémica presentan un aumento notable de los reactantes de fase aguda: VSG y PCR. Habitualmente, se encuentra leucocitosis y trombocitosis, y puede aparecer una ligera anemia.⁽²⁹⁾

En este estudio se incluyó un paciente con AIJ sistémico. A diferencia de lo expresado por Bruck y otros,⁽²⁸⁾ presentaba bajos niveles de VSG, era PCR negativo y no tenía anemia.

Sin embargo, en concordancia con estos mismos autores, se observó leucocitosis y trombocitosis, las cuales se restablecieron después de un mes de tratamiento con Jusvinza. Según el análisis de citocinas, este paciente presentó una variación en los niveles séricos de IL-17, lo cual concuerda con lo observado por otros autores para la AIJ sistémica.^(5,6,9)

Por otra parte, se ha identificado la presencia de anticuerpos anti-CCP en el suero de los pacientes con AIJ de subtipo poliarticular FR positivo. Esta ha sido relacionada con la erosión de las articulaciones.⁽³⁰⁾

La cuantificación de estos anticuerpos, en unión al FR, constituye un criterio para el diagnóstico de ese subtipo, donde los pacientes tienden a padecer de una artritis más grave, con peor desenlace⁽³¹⁾ y una evolución a AR en el 70 % de los casos.^(32,33)

El caso 1 es representativo del papel patogénico de estos anticuerpos. La paciente presentaba altos niveles de estos y una marcada deformidad articular en manos y pies. Además, había tenido una respuesta limitada a los tratamientos con los modificadores del curso de la enfermedad.

A pesar de este panorama, el tratamiento con Jusvinza indujo la inactividad clínica con medicación y permitió que no aumentaran las fracciones de anticuerpos patogénicos.

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos, se concluyó que Jusvinza inducía la mejoría clínica de pacientes con AIJ de los subtipos poliarticular y sistémico. La adaptación del esquema de tratamiento utilizado en COVID-19 y AR para su uso en pacientes con AIJ fue efectiva y segura en los tres casos. Esto indica que el tratamiento con el péptido podría evitar que los pacientes progresen hacia estadios más avanzados de la enfermedad y posibilitar que tengan una mejor calidad de vida.

Además, el estudio mostró que la cuantificación de las citocinas proinflamatorias no puede considerarse como un biomarcador para el diagnóstico de la AIJ, puesto que durante el tratamiento con Jusvinza se observaron variaciones en los niveles de estas moléculas en la sangre. Esto puede estar relacionado con la actividad redundante del sistema inmunitario y no con la actividad clínica de la enfermedad.

La mejoría clínica y la inactividad clínica inducida por el tratamiento con Jusvinza, así como la disminución de las citocinas que caracterizan la patogénesis de la enfermedad y el hecho de que no aumentaran los niveles de anticuerpos patogénicos en los pacientes, sustentan las potencialidades de Jusvinza como candidato terapéutico para la AIJ. Esto debe comprobarse rigurosamente en estudios clínicos controlados, donde se incluyan pacientes con los diferentes subtipos de AIJ.

Referencias bibliográficas

1. McCurdy D, Parsa MF. Updates in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Adv Pediatr.* 2021;68:143-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2021.05.014>
2. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev.* 2012;33(7):303-13. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.33-7-303>
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767-78. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8)
4. D'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, Chiarelli F. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00521-5>
5. Paroli M, Spadea L, Caccavale R, Spadea L, Paroli MP, Nante N. The Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Pathogenesis to Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(11). DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58111552>
6. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):875-87. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.23291>
7. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol.* 2019;9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03168>
8. Wang Y, Pei F, Wang X, Sun Z, Hu C, Dou H. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol Res.* 2015;2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/915276>
9. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00629-8>
10. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
11. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(5):523-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000417>

12. Ichim TE, Zheng X, Suzuki M, Kubo N, Zhang X, Min LR, *et al.* Antigen-specific therapy of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(2):191-9. DOI: <https://doi.org/10.1517/14712598.8.2.191>
13. Prakken BJ, Roord S, van Kooten PJS, Wagenaar JPA, van Eden W, Albani S, *et al.* Inhibition of adjuvant-induced arthritis by interleukin-10-driven regulatory cells induced via nasal administration of a peptide analog of an arthritis-related heat-shock protein 60 T cell epitope. *Arthritis Rheum.* 2002;46(7):1937-46. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.10366>
14. Lorenzo N, Altruda F, Silengo L, Dominguez MC. APL-1, an altered peptide ligand derived from heat-shock protein, alone or combined with methotrexate attenuates murine collagen-induced arthritis. *Clin Exp Med.* 2017;17(2):209-16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0412-7>
15. Dominguez MC, 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. DOI: <https://doi.org/10.3109/08916934.2010.550590>
16. Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM, *et al.* CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):955-60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4360-3>
17. 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 Chaperones.* 2016;21(4):735-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-016-0698-0>
18. Prada D, Gómez J, Lorenzo N, Corrales O, López A, González E, *et al.* Phase I Clinical Trial with a Novel Altered Peptide Ligand Derived from Human Heat-Shock Protein 60 for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Therapeutic Effects. *J Clin Trials.* 2018;8(1). DOI: <https://doi.org/10.4172/2167-0870.1000339>
19. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Autorización de Uso de Emergencia del producto Jusvinza, a emplearse en el tratamiento de pacientes hospitalizados positivos a la COVID-19, que se encuentren graves o críticos y en los que exista sospecha o se identifique un estado

de hiperinflamación. 2020 [acceso 21/04/2023]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/covid-0219/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1>

20. Venegas R, Santana R, Peña R, Bequet M, Hernandez M, Santiesteban B, *et al.* CIGB-258 Immunomodulatory Peptide: Compassionate Use for Critical and Severe COVID-19 Patients. *Austin J Pharmacol Ther.* 2020 [acceso 21/04/2023];8(1). Disponible en: <https://www.cigb.edu.cu/wp-content/uploads/2021/07/CIGB-258-Immunomodulatory-Peptide-Compassionate-Use-for-Critical.pdf>

21. Hernandez M, Venegas R, Peña R, Bequet M, Santana R, Penton E, *et al.* CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(3):515-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01197-2>

22. Venegas R, Serrano A, Peña R, Santana R, Hernández M, Rittoles A, *et al.* Jusvinza, an anti-inflammatory drug derived from the human heat-shock protein 60, for critically ill COVID-19 patients. An observational study. *PLoS One.* 2023;18(2). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281111>

23. Domínguez MC, Serrano A, Hernández M, Martínez G, Guillén G. A peptide derived from HSP60 reduces proinflammatory cytokines and soluble mediators: a therapeutic approach to inflammation. *Front Immunol.* 2023;14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1162739>

24. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 45-2007 "Requisitos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos". *Ámbito Regulador.* 2007 [acceso 21/04/2023];7(57). Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/regulaciones-cubanas-para-la-realizaci%C3%B3n-de-ensayos-cl%C3%ADnicos>

25. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

26. Rubio R, Rodríguez VS, Leiva M, Domínguez MC. Uso del péptido CIGB-258 en un paciente pediátrico con neumonía grave por SARS-CoV-2. *Rev Cuban Pediatr.* 2021 [acceso 21/04/2023];93(3). Disponible en <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1572/814>

27. Venegas R, Serrano A, Peña R, Santana R, Rittoles A, Grecesqui I, *et al.* El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. *Rev Cuban Med Mil.* 2021 [acceso

- 01/03/2023];50(4). Disponible en:
<https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1675/1143>
28. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. Clin Immunol. 2015;159(1):72-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.04.018>
29. Navalón E, Martínez E, Muñoz P. Artritis idiopática juvenil, variedad artritis sistémica. A propósito de un caso. Rev Soc Bol Ped. 2006 [acceso 01/03/2023];45(3):163-5. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752006000300005
30. Sur LM, Sur G, Samasca G, Lupan I. Investigations of cellular immunity in juvenile idiopathic arthritis. Cent Eur J Immunol. 2019;44(1):92-6. DOI: <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.83615>
31. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. Pediatr Clin North Am. 2018;65(4):657-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.03.005>
32. Feger DM, Longson N, Dodanwala H, Ostrov BE, Olsen NJ, June RR. Comparison of Adults with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis to Adults with Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Analysis of Clinical Features and Medication Use. J Clin Rheumatol. 2019;25(4):163-70. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000819>
33. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, *et al.* Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(9):2392-401. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.10444>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.