

Comportamiento de la actividad clínica y la respuesta al tratamiento en pacientes con artritis reumatoide tratados con Jusvinza

Behavior of the clinical activity and treatment response in patients with rheumatoid arthritis treated with Jusvinza

Dinorah Marisabel Prada Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7499-4146>

Jorge Alexis Gómez Morejón¹ <https://orcid.org/0000-0002-4234-9396>

Claudino Molinero Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2934-8804>

María del Carmen Domínguez-Horta² <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

Silvia María Pozo Abreu³ <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

Yusimí Reyes Pineda¹ <https://orcid.org/0000-0003-4641-5079>

Arisel Ordaz Acosta⁴ <https://orcid.org/0009-0007-2493-3744>

Dianayis Hortelas Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5199-7213>

Rene Ruiz Vaquero⁵ <https://orcid.org/0000-0003-0891-5187>

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Centro de Referencia para las Enfermedades Reumáticas. La Habana. Cuba.

²Proyecto de autoinmunidad. División farmacéutica. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. CIGB. La Habana. Cuba

³Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Hospital Docente Clínico Quirúrgico. 10 de Octubre. La Habana. Cuba.

⁴Hospital Docente Clínico Quirúrgico ``Joaquín Albarrán. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana. Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. La Habana. Cuba.

Autor para la correspondencia: dinoprada@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción. La inducción de inmunotolerancia como abordaje terapéutico en la artritis reumatoide constituye un foco de investigación actual. Los resultados del ensayo clínico fase I Seguridad y farmacocinética del CIGB 814 en pacientes con artritis reumatoide, indicaron evidencias preliminares de eficacia clínica.

Objetivo. Describir las características clínicas de los pacientes tratados con el candidato terapéutico CIGB 814, Jusvinza después de haber concluido el ensayo clínico.

Método: Se realizó un estudio descriptivo y observacional de los pacientes con artritis reumatoide tratados con el CIGB 814, a los 12 y 24 meses después de concluido el ensayo clínico, durante el período comprendido de septiembre del 2016 a julio del 2018, en el Centro de Referencia de Enfermedades Reumáticas del Hospital Docente Clínico Quirúrgico. 10 de Octubre. La muestra quedó constituida por 17 pacientes, la información de las variables cuantitativas se resumió mediante su número absoluto y por ciento. Para el análisis e interpretación de los resultados se utilizó el análisis porcentual.

Resultados: La media del DAS 28 se correspondió con pacientes en remisión y discapacidad funcional leve. Desde la semana 48, final del ensayo clínico hasta los 24 meses el 64,7 % se mantiene en remisión sostenida. En la evaluación final el 82,30 % expresan 70 % de mejoría (ACR 70) y el 88,2 % con buena respuesta EULAR. El 70, 60% se encuentran sin discapacidad funcional. (HAQ CU =0)

Conclusiones: A los 12 y 24 meses los pacientes mantienen la mejoría clínica alcanzada durante el periodo del ensayo clínico, con un incremento de la mejoría de la capacidad funcional. Se observó la reducción de las necesidades del consumo de antiinflamatorios no esteroideos, esteroides y metotrexate para el control de la enfermedad.

Palabra clave: artritis reumatoide; terapia inmunomoduladora; Jusvinza; CIGB -814.

ABSTRACT

Introduction. Currently, the induction of immune tolerance as a therapeutic approach in rheumatoid arthritis is an interesting focus of research. The results of the Phase I Clinical Trial Safety and pharmacokinetics of CIGB-814 in patients with rheumatoid arthritis, indicated preliminary evidence of clinical efficacy.

Objective. To describe the clinical characteristics of patients treated with the therapeutic candidate CIGB-814, Jusvinza after the conclusion of the clinical trial

Method. A descriptive, observational study of patients with rheumatoid arthritis treated with the CIGB 814 was carried out, at 12 and 24 months after the end of the clinical trial, during the period from September 2016 to June 2018, at the Reference Center for Rheumatic Diseases (Surgical Clinical Teaching Hospital October 10th). This study included 17 patients. The information of the quantitative variables was summarized by their absolute number and percentage. For the analysis and interpretation of the results, the percentage analysis was used.

Result: The clinical evaluation by DAS 28 indicated that the patients fell into remission and they had functional disability mild. 64.7% of the patients remain in sustained remission after 12 months of concluded the clinical trial. In the final evaluation, 82.30 % expressed 70 % improvement (ACR 70) and 88.2 % with a good EULAR response. 70.60 % of patients are without functional disability. (HAQCU=0)

Conclusion. At 12 and 24 months, patients maintained the clinical improvement achieved during the period of clinical trial, with an increase of improvement in the functional capacity. In addition, a reduction in the consumption of NSAIDs, steroids and methotrexate for the control of the disease was observed in all patients.

keywords: rheumatoid arthritis; immunomodulatory therapy; Jusvinza; CIGB -814

Recibido: 02/10/2023

Aprobado: 11/11/2023

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de origen autoinmune, crónica y progresiva que puede condicionar importantes alteraciones funcionales además de una amplia diversidad de manifestaciones extrarticulares que subrayan su carácter sistémico.⁽¹⁾ Se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones, debido a la infiltración de células activadas en la

membrana sinovial, lo cual conduce a la destrucción progresiva del cartílago y el hueso, la susceptibilidad a padecer la enfermedad está determinada de manera genética.^{(1),(2)}

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y en la biotecnología han permitido el surgimiento de una nueva era en el tratamiento de la AR, conocida como terapia biológica. Las estrategias de tratamiento con agentes biológicos más efectivas están dirigidas sobre todo a la reducción de moléculas implicadas en la fisiopatología de la AR, como lo son las citocinas.⁽³⁾

Así, nuevos fármacos con mecanismos de acción novedosos pueden abordar las necesidades insatisfechas actuales con los tratamientos convencionales.

Los FARME biológicos actualmente aprobados incluyen inhibidores de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL-1 e IL-6), y moduladores celulares que se dirigen a las células B y T, incluida un anticuerpo que reconoce el receptor CD20 presente en los linfocitos B (rituximab) y un inhibidor selectivo de células T coestimulación (abatacept). Los FARME sintéticos novedosos que inhiben selectivamente los JAK, tofacitinib y baricitinib, han sido aprobados respectivamente por la FDA y la EMA, los cuales han mostrado eficacia similar para el manejo de este tipo de pacientes, pero producen un conjunto de efectos adversos significativos.^{(3),(4),(5),(6),(7),(8),(9),(10)}

A pesar del aumento de las opciones terapéuticas para el manejo de la AR, algunos pacientes no presentan mejoría clínica con las terapias disponibles, dado fallas primarias (ineficacia), secundarias (resistencia terapéutica adquirida) o efectos adversos como toxicidad al medicamento entre otros.⁽¹¹⁾

En los últimos años algunos investigadores han retomado el uso de estrategias antígeno-específicas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, tratando de regular la respuesta inmune, no de suprimirla. En esta línea de trabajo, se han empleado péptidos de autoantígenos o sus variantes tipo ligando peptídico modificado (APL, por sus siglas en inglés altered peptide ligand) y se han administrado en condiciones tales que permitan la inducción de mecanismos reguladores de la tolerancia periférica.⁽¹²⁾

La inducción de inmunotolerancia como abordaje terapéutico en la AR constituye un foco de investigación actual. En este sentido se realizó un ensayo clínico fase I en pacientes con AR con un nuevo candidato terapéutico CIGB-814,⁽¹²⁾ el cual está asociado con la restauración de la tolerancia periférica en estudios preclínicos. El CIGB-814 es un péptido modificado tipo APL,

es derivado de la HSP60, un autoantígeno involucrado en la patogénesis de la AR. El CIGB-814 regula la actividad de las células T CD4+.

Los resultados del ensayo clínico (EC) fase I Seguridad y farmacocinética del CIGB 814 en pacientes con AR, indicaron evidencias preliminares de eficacia clínica, los eventos adversos fueron leves (dolor en el sitio de inyección). Los pacientes no presentaron signos de inmunosupresión.⁽¹²⁾

Teniendo en cuenta los resultados del EC, decidimos realizar esta investigación con el objetivo de evaluar el estado de la actividad inflamatoria y la respuesta al tratamiento dos años después de haber recibido la última administración del CIGB-814.

Este candidato terapéutico fue reposicionado para el tratamiento de los pacientes con COVID-19,^{(13),(14),(15),(16),(17)} y recibió un autorizo de uso de emergencia en Cuba, con el nombre comercial de Jusvinza.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional de los pacientes con AR activa, refractaria al tratamiento convencional que recibieron tratamiento con Jusvinza en monoterapia atendidos en el Centro de Referencia de Enfermedades Reumáticas del Hospital Docente Clínico Quirúrgico. 10 de Octubre, en el periodo comprendido desde septiembre 2016-julio 2018, en el marco del EC fase I ejecutado con el CIGB-814

Universo y muestra

El universo está constituido por 20 pacientes que recibieron tratamiento con CIGB 814, en esquemas de dosis de (0.1- 2.5 - 5 mg) entre septiembre del 2014-octubre de 2015.

La muestra quedó constituida por 17 pacientes con AR, según criterios ACR/EULAR del 2010,⁽¹⁸⁾ que recibieron las 9 administraciones del tratamiento y asistieron a todas las evaluaciones establecidas durante el EC

Técnicas y procedimientos

Para la recolección de la información se utilizó como fuente primaria las historias clínicas del paciente, se seleccionaron un grupo de variables socio demográficas, edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad (en años), variables clínicas y de laboratorio, medicamentos

utilizados (AINE, prednisona, metotrexate, salazosulfapiridina, cloroquina, leflunomida).

Los pacientes luego de haber concluido el ensayo clínico, fueron evaluados por el investigador con una frecuencia trimestral durante un período de 2 años.

Para la presentación de los resultados se seleccionaron los datos de los siguientes momentos evaluados:

Al inicio del estudio: tiempo 0 (inclusión en el EC), semana 25 (una semana después de la última administración del Jusvinza), semana 48 (evaluación final del EC).

Evaluación a los 12 y 24 meses de haber finalizado el EC.

En cada consulta se realizó un interrogatorio y examen físico, así como exámenes de laboratorio clínico que incluyeron: hemograma con diferencial, conteo de plaquetas, glicemia, creatinina, ácido úrico, urea, transaminasas, proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación (VSG), factor reumatoide, cituria y, que permitieron evaluar las variables clínicas y humorales propuestas en el estudio.

Se describió el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad en el momento de la inclusión en el EC y a los 2 años.

A partir de la valoración de variables individuales como: número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones inflamadas (NAI), evaluación de la actividad de la enfermedad por el paciente (EGEP), y velocidad de sedimentación globular (VSG), se evaluó la actividad clínica de la enfermedad en cada paciente mediante la aplicación del índice compuesto DAS 28 -VSG. Se realizó la evaluación de la capacidad funcional mediante la aplicación del cuestionario HAQ-CU.

Se consideró variables sociodemográficas y clínicas como la edad, sexo, tiempo de evolución de los síntomas, reactantes de fase aguda: VSG, DAS28 y HAQ-CU en el momento del inicio del EC como variables basales y durante el seguimiento.

Evaluación de la respuesta clínica

La respuesta clínica se evaluó de acuerdo a los criterios propuestos por el ACR y a la definición de la EULAR (según DAS 28).^{(18),(20)}

Los criterios de mejoría de la EULAR, permite clasificar la mejoría o la respuesta de los enfermos en 3 grupos: buena, moderada o no respuesta.⁽¹⁹⁾

Evaluación de la repuesta EULAR⁽¹⁹⁾

Se analizó la reducción del DAS-28 basal y el nivel de actividad de la enfermedad.

Respuesta ACR

Se realizaron análisis exploratorios para evaluar el efecto de CIGB-814 en las variables de respuesta clínica, se consideraron: si los pacientes alcanzaron ACR20, ACR50 o ACR70.

La respuesta ACR se definió como; la disminución de al menos un 20 %, 50 % y 70 % en el número de articulaciones dolorosas y en el número de articulaciones inflamadas, y de un 20 %, 50 % y 70 % de mejoría en 3 de los 5 siguientes parámetros:

1. Evaluación del dolor por el paciente.
2. Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente (EGP).
3. Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico.
4. Evaluación del paciente de la función física, mediante un instrumento de autoevaluación, el HAQ-CU.
5. Determinación de reactantes de la fase aguda (PCR, VSG).

Los pacientes se clasificaron en dos categorías:

- Paciente respondedor: Alcanza un porcentaje de mejoría \geq del 20 %.
- Paciente no-respondedor: No alcanza un porcentaje de mejoría \geq del 20 %.

Evaluación de la capacidad funcional

El HAQ (del inglés, *Health Assessment Questionnaire*), valora la capacidad funcional del individuo mediante 20 preguntas predefinidas, agrupadas en ocho categorías que evalúan la dificultad del paciente para realizar determinadas actividades cotidianas como: vestirse, comer, lavarse, caminar, etc., a las que se le aplica una puntuación según el grado de dificultad para su realización, pudiendo alcanzar una puntuación final de 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad). Se aplicó una versión adaptada y validada en Cuba (HAQ-CU) ⁽²⁰⁾ en pacientes con AR.

Análisis estadístico

El procesamiento de los datos se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 11.5 para Windows. Los datos se agruparon según frecuencias, medidas de resumen y medidas de dispersión: porcentajes, medias. Se consideraron las medias elaboradas a partir de los valores categóricos para número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones inflamadas (NAI), evaluación global de la enfermedad por el paciente (EGEP),

eritrosedimentación (VSG), DAS 28, HAQ- CU.

Para el análisis e interpretación de los resultados se utilizó el análisis porcentual.

Consideraciones éticas

Este estudio ha sido conformado de acuerdo a los propósitos éticos de la Declaración de Helsinki⁽²¹⁾ en 1995 y fue revisado y aprobado antes de su ejecución por el Consejo Científico y Comité de Ética de la Investigación del Hospital Docente Clínico Quirúrgico. 10 de Octubre. A todos los individuos incluidos en el estudio se les solicitó su consentimiento informado por escrito para realizar la investigación, explicándoles las características del mismo, así como los derechos que tienen. Las personas que por decisión propia no desearon participar en la investigación o la abandonaron durante su desarrollo, seguirían en nuestras consultas con el arsenal diagnóstico, asistencial y terapéutico disponible para estos casos.

Resultados

En la tabla 1, se muestran las características clínicas basales de los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con CIGB-814 (Jusvinza), como parte del EC. Se incluyeron 17 pacientes, con una edad media de 49.6 (\pm 8.44). Predominaron los pacientes del sexo femenino (85 %), el 100 % de los pacientes con actividad clínica moderada y una media de duración de la enfermedad de 8.00 \pm 7.41 años. Todos los pacientes recibieron 2 o más DMARDsc previo a la inclusión en el estudio.

Tabla 1. Características socio demográficas y clínicas basales.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	N = 17
Edad en años, media (DE)	49.6 (\pm 8.44)
Sexo (% femenino)	15 (85)
Duración de la AR. Años, media (DE)	8.00 \pm 7.41
Anti-CCP anticuerpo, % positivo	60
FR, % positivo	54.1
Tratamiento recibido con otros DMARDsc antes de la inclusión en el estudio	
Metotrexate n / %	17 (100)
Cloroquina n / %	7(41.2)
Terapia combinada (Metotrexate/ salazosulfapiridina/cloroquina), n / %	13(76.5)
Prednisona, % paciente	17(100)

Articulaciones dolorosas (conteo de 28 articulaciones), media (DE)	10.61 ± 4.87
Articulaciones inflamadas (conteo de 28 articulaciones), media (DE)	4.77 ± 2.21
HAQ DI, media (DE)	1.37 (1.08)
VSG, mm/h, media (DE)	34.6 ± 22.6
DAS28 – VSG, media (DE)	4.49 (0.53)

Anti-CCP: anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico, **FR:** factor reumatoide, **DMARDsc:** medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales, **VSG:** velocidad de sedimentación globular

El comportamiento de la actividad de la enfermedad, se muestra en la tabla 2 y la Figura 1, una semana después de la última dosis de tratamiento (semana 25), seis pacientes; que representan el 35,5 % se encuentran en baja y moderada actividad clínica. Los pacientes que mantuvieron una actividad moderada, según DAS 28 fue debido a los valores de VSG, que, aunque disminuyeron, se mantuvieron por encima de los valores normales. A las 48 semanas, se encuentran en baja actividad seis pacientes; 35.2 % y en actividad moderada 1 paciente; que representa 5,9 % del nivel de dosis de 5 mg.

La tasa de remisión clínica (DAS 28 < 2,6) a los 6 meses (semana 25) fue de 29.4 % (6 pacientes) y en la semana 48, a los 12 y 24 meses de seguimiento post EC, fue de 64.7 %. Once pacientes se mantienen la remisión en la semana 48, a los 12 y 24 meses de seguimiento.

Tabla 2. Evaluación de la actividad clínica

DAS28	Evaluación durante el EC				Evaluación post EC			
	Semana 25		Semana 48		12 meses		24 meses	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Remisión	5	29.5	11	64.7	11	64.7	11	64.7
Ligera	6	35.5	6	35.2	5	29.4	4	23.6
Moderada	6	35.5	1	5.9	1	5.9	2	11.7
Severa	0.0	0	0	0	0	0	0	0
Total	17	100	17	100	17	100	17	100.0

Fuente: Historia Clínica

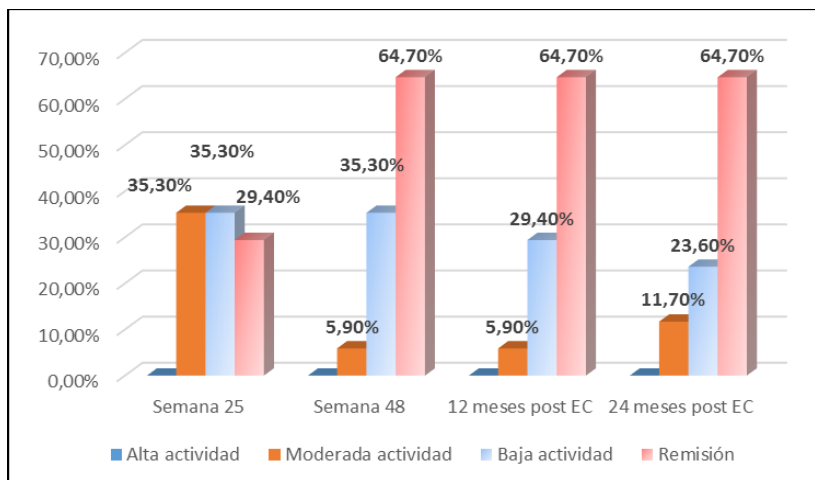


Fig.1 Comportamiento de la actividad de la enfermedad (DAS28-VSG)

En la evaluación final a los 24 meses se observó mejoría en todas las variables clínicas individuales, en relación con la evaluación inicial, siendo más evidente la mejoría en el número de articulaciones inflamadas y HAQ CU. Tabla 3.

Tabla 3. Evaluación de la respuesta clínica (ACR). Variables individuales del ACR

Variables N=17	Evaluación Inicial	Semana 48 Evaluación final del EC	24 meses (2 años después)
NAD	10.7 (4 -21)	0.52 (0- 2)	1.21 (0 -10)
% Mejoría	—	95.2	88.7
NAI	4.5 (1 -11)	0.05 (0 -1)	0.14 (0-2)
% Mejoría	-	98.89	96.9
EEPP	7.5 (6 -8)	0.76 (0-2)	1.27(0 -3)
% Mejoría	-	89.87	83.1
EEPM	7.5(5 -8)	0.76 (0-2)	0.35 (0 - 0.75)
% Mejoría	-	89.87	95.4
HAQ-CU	1.37 (0.37 - 1.75)	0.12 (0 -0.37)	0.05 (0 -1.25)
% Mejoría	-	91.25	96.4
VSG	34.6 (4 -86.4)	22.3 (4 -63)	21.9 (0 - 100)
% Mejoría	—	35.6	36.71

NAD: número de articulaciones dolorosas, NAI: número de articulaciones inflamadas, EEPP: evaluación de la enfermedad por el paciente, EEPM: evaluación de la enfermedad por el médico
Fuente: Historia Clínica

En la tabla 4 y Figura 2, se muestra la evaluación de la respuesta clínica, el 100 % de los pacientes cumplen criterios de respuesta EULAR, en todas las evaluaciones.

Se observó el porcentaje más alto de pacientes con buena respuesta en la semana 48 (final del EC) y a los 12 meses de seguimiento post EC, con 94,1% (16 pacientes). En la evaluación a los 24 meses el 88,2% (15 pacientes), reportan buena respuesta a la intervención terapéutica.

Tabla 4. Evaluación de la respuesta EULAR, según semanas de evaluación

Respuesta EULAR	Evaluación durante el EC		Evaluación post EC	
	Semana 25	Semana 48	12 meses	24 meses
Buena, n (%)	11 (78.6)	16 (94.1)	16 (94.1)	15 (88.2)
Moderada, n (%)	6 (35.3)	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.7)
No Respuesta, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Fuente: Historia Clínica

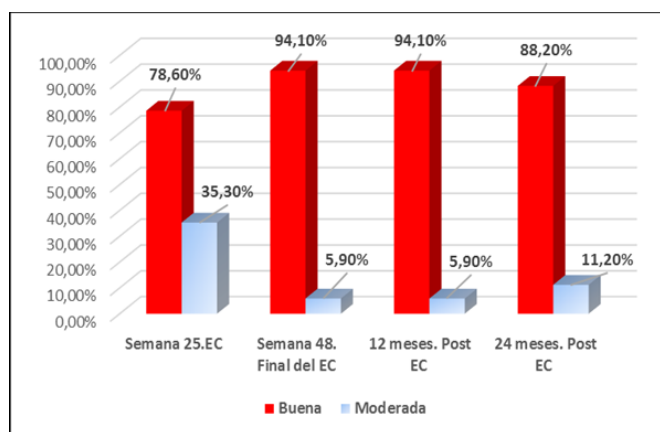


Fig. 2. Respuesta EULAR, según semanas de evaluación

Como se ilustra en el Figura 3, en la semana 25, evaluación de la última dosis administrada, el valor medio del DAS 28 se corresponde con pacientes con actividad clínica baja (2.93). El valor de la media del DAS 28, en la evaluación a las 48 semanas, a los 12 y 24 meses se corresponde con pacientes en remisión (definido como una puntuación del DAS 28 < 2,6)

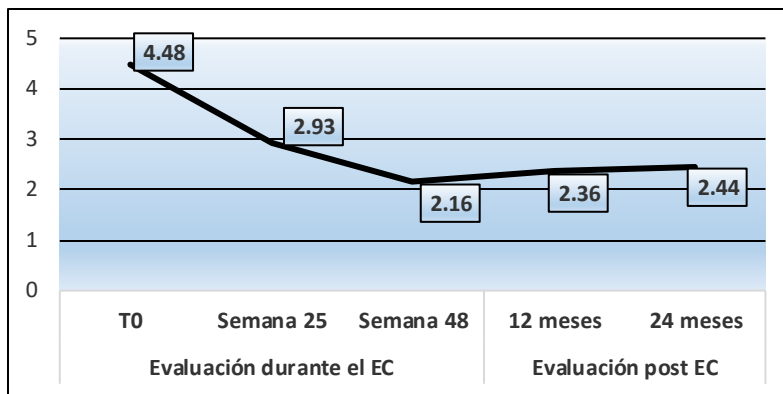


Fig. 2. Respuesta EULAR, según semanas de evaluación

En la semana 48 se observa el mayor porcentaje de pacientes con respuesta ACR 70 (16 pacientes; 94,1 %) logran mejoría de un 70 % y 1 paciente; 5,9 %, alcanza ACR 50. Tabla 5, Figura 4

Durante el seguimiento, a los 12 meses 15 pacientes; 88,2 %, logran ACR 70 y dos; 11,4 % ACR 50. En la evaluación final a los 24 meses, 14 pacientes; 82,3 %, reportan 70 % de mejoría clínica (ACR 70), dos pacientes; 11,4 % ACR 50 y 1 paciente; 5,9 % ACR 20.

Tabla 5. Evaluación de la respuesta clínica (ACR)

Respuesta Clínica	Evaluación durante el EC				Evaluación post EC			
	Semana 25 N=17		Semana 48 N=17		12 meses N=17		24 meses N= 17	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ACR-20	1	5.8	0	0	0	0	1	5.8
ACR-50	5	29.7	1	5.8	2	11.4	2	11.4
ACR-70	11	64.7	16	91.4	15	88.2	14	82.3
No Respondedor	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	17	100	17	100	17	100	17	100

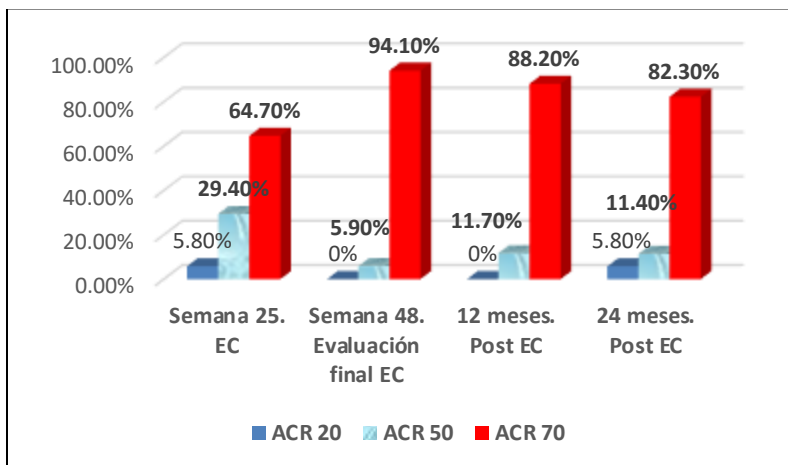


Fig.4 Efecto del CIGB – 814 sobre las tasas de respuesta ACR 20, ACR 50, ACR 70

Como se muestra en la tabla 6 y la Figura 5, todos los pacientes mejoraron la capacidad funcional. Durante la terapia con CIGB-814 (Jusvinza) y el seguimiento hasta la semana 48 del EC, dieciséis de 18 pacientes informaron una disminución de ≥ 0.22 puntos, en el HAQ CU desde el inicio en la semana 12, que se define como la diferencia mínima clínicamente importante (MCID). Durante la evaluación post EC se observó los valores más bajos de la media del valor del HAQ CU.

En la evaluación final a los 24 meses, 12(70,60 %) de los pacientes se encuentran sin discapacidad funcional (HAQ CU=0). Figura 6.

Tabla 6. Promedio del HAQ CU y las diferencias entre las medias, según semana de evaluación

Momento de la Evaluación	Evaluación durante el EC				Evaluación pots EC	
	T0	12	25	48	12 meses	24 meses
HAQ CU	1.37	0.90	0.32	0.16	0.12	0.05
Δ HAQ CU	-	0.47	1.05	1.21	1.25	1.32

Media, diferencia de la media



Fig. 5 Promedio del HAQ CU, según semana de evaluación

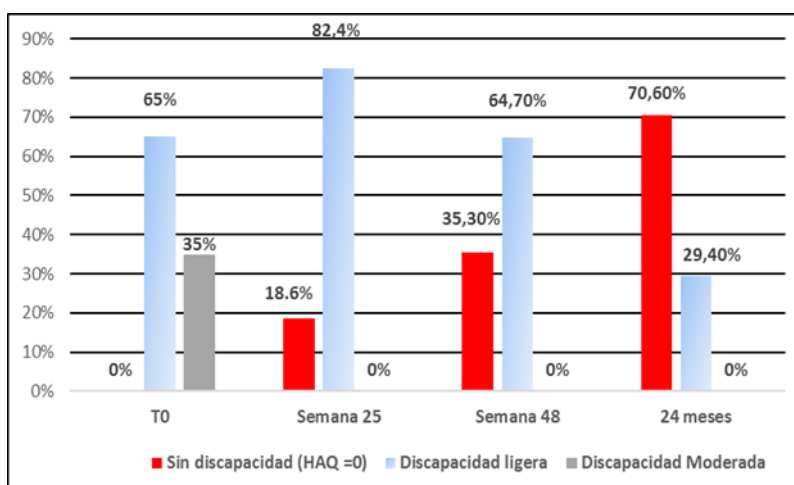


Fig. 6 Comportamiento de la capacidad funcional (HAQ –CU), según semanas de evaluación

Como se ilustra en la tabla 7, a los 24 meses todos los pacientes habían disminuido la cantidad de medicamentos, predominan los pacientes que reciben tratamiento con MTX en monoterapia (13 pacientes que representan el 76,47%). Dos y tres pacientes SE encuentran recibiendo tratamiento con corticosteroides y AINES para un 11,7 % y 17.6 %, respectivamente.

Tabla 7. Tratamiento recibido antes y en la evaluación a los 24 meses

Medicamentos	Evaluación inicial		Evaluación a los 24 meses	
	No	%	No	%
Metotrexate (monoterapia)	0	0	13	76,47
Otros DMARDsc	2	13.3	3	11.7
Terapia Combinada	13	86.6	1	5.9
Corticosteroides	14	93.3	2	11.7
AINES	7	46.6	3	17.6

Fuente: Historia clínica

Discusión

El principal objetivo de la investigación fue describir en los pacientes tratados con Jusvinza en monoterapia, el comportamiento de la actividad clínica y la respuesta al tratamiento, a los 12 y 24 meses después de concluir el ensayo clínico fase I. Se presenta un análisis global de los resultados sin tener en cuenta la dosis administrada, ya que, en los resultados obtenidos en el EC, se observó respuesta al tratamiento independiente de la dosis recibida.

Los pacientes que alcanzan la remisión en la semana 48, evaluación final del EC, se mantienen en remisión a los 12 y 24 meses.

Al comparar las medias de las puntuaciones de las variables clínicas en la evaluación inicial y a los 24 meses, se muestra mejoría marcada en todos los parámetros. Los mejores resultados se observaron en el NAI y el HAQ CU.

Las tasas de remisión alcanzadas, muestran una disminución de las puntuaciones del DAS 28, durante el tratamiento, la etapa de seguimiento en el EC y durante el seguimiento post EC, evidencia la buena respuesta a la terapia con Jusvinza.

Resulta interesante las tasas de respuesta ACR 70 alcanzadas en todas las evaluaciones, la mayoría de los pacientes reportan 70 % de mejoría clínica en relación a la condición clínica inicial y buena respuesta al tratamiento, según los criterios EULAR

Por otro lado, se observa la reducción marcada del valor medio del HAQ CU, a partir de la semana 12 del EC, en relación con la evaluación inicial (T0). La mayoría de los pacientes se encuentran sin discapacidad funcional (HAQ-CU = 0) en la evaluación a los 24 meses.

El puntaje de HAQ, es un indicador valioso de la incapacidad en AR y ha sido predictivo de la pérdida del empleo y mortalidad en dichos pacientes.^{(22),(23)}

Se ha reportado que una variación del HAQ de 0.25 equivaldría a un cambio real. La incapacidad funcional en AR refleja los efectos acumulativos de la enfermedad con el tiempo y es una medida de resultado importante. Son varios los factores responsables de la incapacidad funcional, como el dolor, las articulaciones inflamadas, el daño y las deformidades, la fatiga y la depresión.⁽²⁴⁾

En el momento de la inclusión en el EC más de la mitad de los pacientes habían recibido tratamiento con terapia combinada y dosis de MTX superior a 12,5 mg % semana sin lograr repuesta al tratamiento. A partir de la semana 28 (3 semanas después de la última administración de Jusvinza) se establecieron estrategias terapéuticas individualizadas y se introduce el tratamiento con MTX en monoterapia en la mayoría de los pacientes y en unos pocos se comienza con cloroquina y salazosulfapiridina.

Resulta interesante en estos enfermos, la respuesta al tratamiento en monoterapia a MTX, posterior a la administración de Jusvinza. Todos los pacientes requieren dosis bajas de MTX comparación al momento de la inclusión en el EC.

Un hallazgo importante del estudio es que, se logró la reducción de las necesidades del consumo de AINES y esteroides en los pacientes, lo que genera también disminución de los costos tanto para el paciente como para el sistema nacional de salud, pues los pacientes disminuyen el consumo de drogas necesarios para su control hasta dos años de seguimiento. Durante la observación clínica hasta los 2 años advertimos que los pacientes mantienen la mejoría clínica alcanzada durante el periodo del EC fase I,⁽¹²⁾ donde se demostró la reducción significativa de los anticuerpos anti CCP y de los niveles de IFN γ e IL-17 durante el tratamiento y en la etapa de seguimiento. La disminución de los títulos de anticuerpos anti CCP tuvo correlación significativa con la disminución de la actividad clínica en los pacientes que recibieron tratamiento.⁽²⁵⁾

El mecanismo de acción de Jusvinza; a partir de los efectos moleculares identificados en la AR, incluyen la inducción de células T reguladoras con actividad supresora, disminución de la actividad de los monocitos, macrófagos y neutrófilos, disminución de los anticuerpos anti CCP y de las citocinas proinflamatorias (IL17, IFN- γ , IL6 y TNF α) y no causa inmunosupresión.^{(26),(27)}

Publicaciones recientes reportan el efecto del péptido sobre las citocinas proinflamatorias (IL17, IFN- γ , IL6 y TNF α), en pacientes cubanos graves y críticos con COVID-19,^{(13),(14),(15),(16),(17)} y en otros estudios experimentales.⁽²⁷⁾

Consideramos que los resultados obtenidos en la presente investigación, donde se observa en la mayoría de los pacientes, el control de la actividad inflamatoria y la mejoría de la capacidad funcional hasta dos años y medio después de la última administración del péptido, son expresión de la regulación del sistema inmunológico y consecuencia del efecto de la terapia con Jusvinza sobre las células del sistema inmunitario, La intervención terapéutica con Jusvinza en monoterapia resultó un tratamiento seguro y con beneficio clínico a largo plazo para los pacientes.

Conclusiones

Los pacientes mantienen la mejoría clínica alcanzada durante el periodo del EC, la media del valor del DAS 28 se corresponde con pacientes en remisión durante el seguimiento.

Durante el periodo post EC predominan los pacientes con 70 % de mejoría clínica (ACR 70) y buena respuesta, según criterios EULAR.

En la evaluación a los 24 meses la mayoría de los pacientes se encuentran sin discapacidad (HAQ-CU=0)

Los enfermos disminuyen el consumo de medicamentos para el control de los síntomas y de la actividad de la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Sánchez-Piedra C, Miguel M, Manero J, Roselló R, Sánchez-Costa JT, Rodríguez-Lozano C, et al. Objetivos y metodología de la fase III de BIOBADASER. Reumatol Clin. 2019;15(4):229-36
2. Landoño J, Peláez Ballesta I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD- Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. Rev Colomb Reumatol. 2018; 25(4): 245-56.
3. Schneeberger EE, Acosta Felquer MA, Citera G, Soriano E, Mysler E. Persistencia a largo plazo de agentes biológicos en el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoidea: una revisión sistemática de la literatura. Rev. argent. reumatolg. [Internet]. 2020 Sep [citado 2022 Ene 18];

- 31(3):6-18. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2362-36752020000300001&lng=es
4. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 [citado 8 Dic 2021];79(6): S685-99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
5. Anonymous. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. Unión Europea. 2016 [citado 21 de junio 2021]. Disponible en: https://europa.eu/european-union/abouteu/agencies/ema_es
6. Research C for DE and. Drug Approvals and Databases [Internet]. FDA. FDA; 2021 [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-processdrugs/drug-approvals-and-databases>
7. Acosta Ruge NC, Arévalo Gutiérrez MA, Castellanos Molina V, Durán Torres PM. Costo efectividad de tofacitinib vs baricitinib en artritis reumatoide en Colombia. Trabajo de investigación de Especialización en Epidemiología. Bogotá, Colombia [Internet]. 2021 [citado 5 Ene 2022]. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/31857>
8. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2019 [citado 20 Dic 2021];58(1):17-26. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/key225> .
9. Schlueter M, Finn E, Díaz S, Dilla T, Inciarte-Mundo J, Fakhouri W. Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus adalimumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Spain. *Clin Outcomes Res* [Internet]. 2019 [citado 5 Ene 2022]; 11:395-403. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/CEOR.S201621>
10. Navarro F, Martínez-Sesmero JM, Balsa A, Peral C, Montoro M, Valderrama M, et al. Cost-effectiveness analysis of treatment sequences containing tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 [citado 20 Dic 2021];39(10):2919-30. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10067-020-05087-3>
11. Urbina Aucancela CY, Carrera Montero GY, Quintana Domínguez OS, Guama Bonilla LN. Actividad y tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2020 Dic

[citado 2022 Ene 18]; 22(3): e856. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181759962020000300009&lng=es

12. 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*. [Internet]. 2018 [citado 2022 Ene 18];8:1. doi: <http://doi/10.4172/21670870.1000339>

13. Venegas-Rodríguez R, Santana-Sanchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B, et al. CIGB-258, péptido inumodulador para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2020;49(4): e0200926.

14. Hernandez-Cedeño M, Venegas-Rodriguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sanchez 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*. 2021 26(3), 515-25. DOI 10.1007/s12192-021-01197-2

15. Baldomero Hernández JE, Del Río Martín A, del Rosario Cruz L, Venegas Rodríguez R, Hernández Cedeño M, Serrano Diaz A, et al. Early Treatment with a Peptide Derived from the Human Heat-Shock 60 Protein Avoids Progression to Severe Stages of COVID-19. *J Biotechnol Biomed*. 2021;4(4):196-210. DOI: 10.26502/jbb.2642-91280045

16. Venegas Rodríguez R, Serrano Díaz A, Peña Ruiz R, Santana Sánchez R, Rittoles Navarro A, Grecesqui Cruz I, 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* 18(2): e0281111. <https://doi.org/10.1371/>

17. Domínguez-Horta MC, Serrano-Díaz A, Hernández-Cedeño M, Martínez-Donato G and Guillén-Nieto G. A peptide derived from HSP60 reduces proinflammatory cytokines and soluble mediators: a therapeutic approach to inflammation. *Front. Immunol*. 2023; 14:1162739. doi: 10.3389/fimmu.2023.1162739

18. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, O'Dell JR, Ranganath VK, Limanni A, Suter LG, Michaud K. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540-55. doi: 10.1002/acr.24042.

19. GUIPCAR, Grupo. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología, Madrid: Edit. Doyma; 2001.
20. Reyes Llerena GA, Penedo A, Guibert Toledano ZM, Hernández Martínez A, González IR, et al. Validación de la versión cubana de la dimensión física del Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ) en cubanos con artritis reumatoide (CUHAQ). Revista Cubana de Reumatología. 2002;4: 43-55.
21. World Medical Association. World medical declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. J Am Med Assoc. 2013;310:2191-4.
22. Toussirot E. Predictive factors for disability as evaluated by the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis: a literature review. Inflamm Allergy Drug Targets. 2010;9(1):51-9.
23. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. Ann Rheum Dis. 2008;67(8):1153-8.
24. Batlle-Gualda E, Chalmeta C. Calidad de vida en la artritis reumatoide. Revista Española de Reumatología. 2002;1(1):12-9.
25. Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez JA, Reyes Y, López AM, et al. CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 18];38:955-60. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4360-3>
26. Domínguez Horta MC, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G, Gonzalez LJ. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an altered peptide ligand derived from heat-shock proteins 60 in Lewis rats. Cell Stress and Chaperones. 2020;25:133-40.
27. Cho KH, Nam HS, Kim JE, Na HJ, Dominguez-Horta MC, Martinez-Donato G. CIGB-258 Exerts Potent Anti-Inflammatory Activity against Carboxymethyl lysine Induced Acute Inflammation in Hyperlipidemic Zebrafish via the Protection of Apolipoprotein A-I. Int. J. Mol. Sci. [Internet]. 2023 [citado 2023 Ago 18];24:7044. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24087044>

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores

Dinorah Marisabel Prada Hernández: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, evaluación de los pacientes, redacción y revisión final del artículo.

Jorge Alexis Gómez Morejón: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, evaluación de los pacientes, redacción y revisión final del artículo.

Claudino Molinero Rodríguez: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, evaluación de los pacientes, redacción y revisión final del artículo.

María del Carmen Domínguez Horta: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Silvia María Pozo Abreu: participó en la concepción de la investigación, procesamiento estadístico y revisión final del artículo.

Yusimí Reyes Pineda: participó en la búsqueda de información, evaluación de los pacientes y redacción del artículo.

Arisel Ordaz Acosta: participó en la búsqueda de información, evaluación de los pacientes y redacción del artículo.

Dianayis Hortelas Sánchez: participó en la búsqueda de información, evaluación de los pacientes y redacción del artículo.

René Ruiz Vaquero: participó en el procesamiento estadístico y revisión final del artículo.