



La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19

Eduardo Martínez Díaz,¹ <https://0000-0002-7239-6564>

Rolando Pérez Rodríguez,² <https://0000-0001-5107-1608>

Luis Herrera Martínez,³ <https://0000-0002-6542-7596>

Agustín Lage Dávila,⁴ <https://0000-0001-9472-9158>

Lila Castellanos Serra⁵ <https://0000-0002-1034-4937>

¹ Presidente de BioCubaFarma. Académico Titular, Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

² Director de Ciencia e Innovación de BioCubaFarma. Académico de Mérito, Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

³ Asesor del Presidente de BioCubaFarma. Académico de Mérito, Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

⁴ Asesor del Presidente de BioCubaFarma. Académico de Mérito, Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

⁵ Académico de Mérito, Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

Autor para la correspondencia:

Eduardo Martínez Díaz. Presidente de BioCubaFarma

Correo electrónico: presidencia@oc.biocubafarma.cu

Palabras clave

coronavirus; pandemia; Cuba; industria biofarmacéutica; interferones; péptidos; anticuerpos monoclonales; COVID-19.

RESUMEN

La pandemia del nuevo coronavirus ha desafiado la capacidad de respuesta de los sistemas de salud en la mayoría de los países. La estrategia de Cuba ha sido recientemente analizada en un artículo publicado por el Presidente Miguel Díaz-Canel y el Prof. Jorge Núñez (<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/881>). Un componente de esta estrategia lo constituye la industria biofarmacéutica cubana. Se garantizó la cobertura de medicamentos del protocolo establecido por el MINSAP. Varios productos en fase de desarrollo fueron rápidamente reposicionados para su utilización en la COVID-19. Biofármacos como Nasalferon, Biomodulina-T y Hebertrans han sido utilizados para la prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2 en grupos de riesgo; Heberon y Heberferon fueron administrados como tratamientos antivirales, mientras que Jusvinza e Itolizumab se usaron para detener la reacción hiperinflamatoria. Los productos de la biotecnología han contribuido a la disminución de pacientes graves y críticos (<7 %) y a la reducción de la mortalidad (0,8/100 000) por esta enfermedad, aproximadamente 10 veces inferior a la tasa mundial. La carpeta de proyectos incluye otros productos biológicos antivirales e inmunomoduladores, juegos de reactivos para diagnóstico, productos de origen natural y equipos médicos. Están en fase de desarrollo varios candidatos vacunales para la inducción de inmunidad específica, lo que debe contribuir al control definitivo de esta enfermedad en Cuba.



The Cuban biopharmaceutical industry in the fight against the COVID-19 pandemic

ABSTRACT

Keywords

coronavirus; pandemia; Cuba; biopharmaceutical industry; interferons; peptides; monoclonal antibodies; COVID-19

The new coronavirus pandemic has challenged the capacity of health systems in most countries. Cuba's strategy has recently been analyzed in an article published by President Miguel Díaz-Canel and Prof. Jorge Núñez (<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/881>). A component of this strategy is the Cuban biopharmaceutical industry. The drug coverage of the protocol established by the Ministry of Public Health for the treatment of this disease was guaranteed. Several products under development were quickly repositioned for use on the COVID-19. Biopharmaceuticals as Nasalferon, Biomodulin T and Hebertrans have been used for the prevention of infection by the SARS CoV-2 virus in risk groups; Heberon and Heberferon were administered as antiviral treatments, while Jusvinza and Itolizumab were used to stop the hyperinflammatory reaction. Biotechnology products have contributed to the reduction of seriously and critically ill patients (<7 %) and to the reduction of mortality (0,8/100 000) due to this disease, approximately 10 times lower than the world rate. The project portfolio includes other antiviral and immunomodulatory biologics, diagnostic reagent kits, products of natural origin, and medical equipments. Several vaccine candidates for the induction of specific immunity are under development, which should contribute to the definitive control of this disease in Cuba.

INTRODUCCIÓN

El contexto mundial

El éxito ante los desafíos de la salud a escala poblacional depende de la combinación y potenciación mutua, con enfoque científico, de acciones sociales y tecnologías. Las primeras dependen principalmente de los gobiernos y los sistemas de salud; las segundas dependen de los resultados de la ciencia y la innovación.

Las tecnologías deben proporcionar capacidades de prevención, diagnóstico y tratamiento basadas en los resultados de la ciencia. Las acciones sociales deben garantizar que esas capacidades lleguen a todas las personas de manera oportuna y sustentable, y se potencien con las intervenciones no farmacológicas.

El acceso a los medicamentos y vacunas existentes, y las políticas científicas para el desarrollo de nuevos productos han sido objeto de intenso debate. El surgimiento de la biotecnología en el siglo XX ha producido una explosión en la diversidad de nuevos fármacos y vacunas. Así, los fármacos biológicos constituyen ya el 30 % del mercado farmacéutico mundial, el 40 % de los proyectos de desarrollo de la industria farmacéutica y el 50 % de los 100 fármacos de mayor venta.⁽¹⁾

La pandemia de COVID-19

En diciembre del 2019 surgió en Wuhan, China, un nuevo tipo de coronavirus que fue finalmente denominado *coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave*, SARS-CoV-2, y la

enfermedad fue denominada *COVID-19*. Rápidamente se convirtió en una pandemia que abarcó todos los continentes y casi todos los países.⁽²⁾ Este virus produce síntomas similares a los de la gripe, entre los que se incluyen fiebre, tos, disnea, mialgia y astenia. El virus puede producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y *shock séptico*, el cual que puede conducir a la muerte. No existe tratamiento específico, y las medidas terapéuticas principales consisten en aliviar los síntomas y mantener las funciones vitales.

La pandemia surgió en un contexto dado por el desarrollo de productos en manos de la industria privada, y la privatización de los servicios de salud. El desastre no es difícil de explicar. El contexto cubano es diferente, y ello explica las diferencias en las estrategias y en los resultados.

La industria biofarmacéutica en Cuba

La industria biofarmacéutica cubana tiene más de 35 años de creada por el Comandante en Jefe Fidel Castro, quien además impulsó su crecimiento y desarrollo. Desde el inicio de la biotecnología moderna, basada en las técnicas de ingeniería genética, Cuba se insertó en ese sector emergente y estableció un modelo propio de ciencia e innovación que ha obtenido resultados reconocidos por la comunidad internacional.

El Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) fue fundado en 1965. El CNIC se convertiría en fuente de científicos que tendrían la responsabilidad de fundar otras instituciones, la mayoría relacionadas con la salud animal y humana.

La década de 1980 fue la del despegue de la biotecnología, con la creación del Frente Biológico (atendido directamente desde el máximo nivel de dirección del Gobierno) y la inauguración del Centro de Investigaciones Biológicas en 1982, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en 1986, el Centro de Inmunoensayo (CIE) en 1987, y otras instituciones que conformaron en 1992 el Polo Científico de La Habana, el cual cuenta con más de 10 000 trabajadores.

En el año 2012 estas instituciones se fundieron con las empresas de la industria farmacéutica, lo que dio origen a la organización superior empresarial BioCubaFarma. Esta última hoy agrupa 32 empresas, suministra más de 800 productos al sistema de salud –incluyendo 349 medicamentos del Cuadro Básico–, posee 182 objetos de patente, realiza con sus productos más de 100 ensayos clínicos simultáneos en 200 sitios clínicos y ha exportado sus productos a más de 50 países.

Con la biotecnología surge en la década de 1980 el concepto de centro de investigación y producción, institución que realiza actividades de investigación científica, desarrollo tecnológico, producción y exportaciones bajo la misma administración y es antecedente de la empresa estatal socialista de alta tecnología.

Otro concepto fundacional fue la integración de la industria y los programas de salud. El primer gran éxito de la naciente biotecnología cubana fue la vacuna contra la meningitis meningocócica tipo B, no lograda nunca antes, que detuvo una epidemia de esta enfermedad en la década de 1980. El Instituto Finlay de Vacunas (IFV) fue no solo el creador de la vacuna, sino un participante activo en el combate a la epidemia.

La vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B, obtenida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), llevó a cero la incidencia de esta enfermedad en los menores de 15 años de edad. Igualmente, la institución participó decisivamente en la introducción del resultado.

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) logró garantizar el tratamiento con eritropoyetina recombinante a todos los pacientes con insuficiencia renal crónica e introdujo los anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer, con los cuales se obtuvo un impacto positivo en el programa nacional de control de cáncer que conduce el Ministerio de Salud Pública.

El Centro de Inmunoensayo (CIE) concentró su trabajo en técnicas de diagnóstico inmunoenzimático y equipos para la realización masiva y barata de estas. En sus 33 años de existencia ha desarrollado 26 estuches de reactivos para el diagnóstico de 19 enfermedades, 15 tipos de equipos para diagnóstico médico y 25 *software*. Cuenta con 1562 laborato-

rios instalados en Cuba y 546 en el exterior. Pero, lo más interesante de la experiencia del CIE es que prácticamente todos sus productos han surgido insertados en programas de salud, como el programa materno-infantil; la certificación de sangre, placenta y órganos; el sistema de vigilancia epidemiológica, y el control del cáncer y la diabetes.

EXPERIENCIAS CUBANAS EN EL COMBATE DE EPIDEMIAS

El sector biofarmacéutico cubano ha participado, como parte del sistema de salud, en el enfrentamiento a situaciones epidemiológicas complejas a escala nacional, y ha acumulado una vasta experiencia de trabajo en este sentido. A continuación, algunos ejemplos.

Dengue

A partir de 1950 se produjo un cambio en la situación epidemiológica del dengue en nuestro continente. Entre los años 1960 y 1980 se reportaron epidemias en países cercanos a Cuba, inicialmente de los serotipos 1, 2 y 3, aunque luego desapareció el serotipo 3. En 1981 se reportó en Cuba la primera epidemia de dengue hemorrágico causada por el serotipo 2, la cual dejó un saldo de 300 000 casos, de ellos más de 10 000 graves, y murieron 158, de los cuales 101 eran niños.

Esta epidemia tuvo un origen dudoso y, ante la gravedad de la situación, se movilizaron todas las fuerzas de país, encabezadas por el Presidente Fidel Castro, el Ministerio de Salud Pública en todas sus instancias, las organizaciones de masas y la incipiente organización de lo que posteriormente constituiría el sector biotecnológico cubano.

Desde esa época, el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) viene desempeñando un papel muy destacado en la lucha contra esta epidemia.⁽³⁾ Durante todos estos años varias instituciones de la industria biofarmacéutica cubana han trabajado de conjunto con el IPK. Tan temprano como en el año 1981 se logró obtener por primera vez en Cuba el interferón leucocitario, lo cual marcó un hito en el desarrollo de la biotecnología en el país y permitió el tratamiento de pacientes con dengue hemorrágico. Por otra parte, el incipiente grupo de lo que sería posteriormente el CIE introdujo sistemas diagnósticos relacionados con la infestación por este agente patógeno.

Meningitis de origen bacteriano

En 1976 se reportó una epidemia de enfermedad meningocócica en La Habana. En 1978 hubo un incremento de la incidencia de la meningitis causada principalmente por *meningitis* del serogrupo C. El Ministerio de Salud Pública decidió aplicar la vacuna antimeningocócica polisacáridica

A-C (Pasteur-Merieux, Francia), con la que se logró un decrecimiento importante de casos causados por el serogrupo C (85,6 %). Sin embargo, el número de casos causados por el serogrupo B continuó aumentando: en 1983 había 1420 enfermos. No existía en el mundo una vacuna efectiva contra el serogrupo prevaleciente.

El Instituto Finlay se dio a la tarea de obtener una vacuna efectiva, VA-MENGOC BC®, que demostró gran seguridad y efectividad contra los serogrupos B y C. Concluidas las pruebas de seguridad y eficacia, la vacuna se administró masivamente, y logró el control y erradicación de la epidemia.^(4, 5)

Una vez controlada la meningitis de origen meningocócico, los agentes principales causales de meningitis en el país eran *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. La meningitis por *H. influenzae* provocó 779 casos en el período 1993-1998, más del 90 % correspondientes al serogrupo B (*H. influenzae* tipo b). En el 2003 se obtuvo a nivel mundial la primera vacuna lograda por síntesis química, dirigida contra *H. influenzae* tipo b (QuimiHib®)⁽⁶⁾, un resultado de la Universidad de La Habana con la participación de instituciones del Polo Científico.

Control del sida

El primer componente de la estrategia para enfrentar esta enfermedad fue el desarrollo de capacidades para diagnóstico. En 1988 el CIE desarrolló, registró y comenzó a aplicar en Cuba, con tecnología propia UMELISA® SUMA®, el estuche para el diagnóstico de VIH. La prueba ha recibido varias actualizaciones a través de los años con la inclusión de péptidos sintéticos y anticuerpos monoclonales y la incorporación del VIH-2 en su estuche UMELISA® HIV 1+2 Recombinante.

Un programa de especial trascendencia ha sido el de evitar la transmisión vertical de la madre al recién nacido. La OMS certificó a Cuba como el primer país del mundo libre de transmisión vertical de VIH.

En cuanto a la terapéutica, el uso de productos de la industria biofarmacéutica cubana contra la infección por VIH data de 1986, año en que se detectaron los primeros casos, cuando no existía un tratamiento efectivo. Se obtuvo zidovudina en el año 1987, se impulsó la producción de genéricos, lamivudina, estavudina e indinavir, y se realizaron los estudios de bioequivalencia. Más tarde la industria biofarmacéutica cubana produjo nevirapina y efavirenz.^(7,8)

La participación de la biotecnología y la industria farmacéutica en emergencias nacionales de salud, conducida por el Comandante en Jefe, construyó una experiencia de integración con otros actores sociales, de movilización de la ciencia y de las capacidades productivas, con sentido de urgencia y enfoque estratégico, que en este año 2020 ha servido de base para el combate contra la COVID-19. Como en los casos an-

teriores y como expresión de continuidad, ha estado liderado por la máxima dirección del país.

LA ESTRATEGIA CUBANA EN RESPUESTA A LA COVID-19

La estrategia de Cuba ha sido recientemente analizada en un artículo publicado por el Presidente Miguel Díaz-Canel Bermúdez y el profesor Jorge Núñez Jover.⁽⁹⁾ La conducción sistemática por el Gobierno, la actuación precoz, la integración de los esfuerzos de diferentes organismos y sectores de la sociedad, el vínculo directo entre los científicos y el Gobierno, la comunicación social y la participación del pueblo han sido determinantes en el control de la pandemia, y ha logrado mantener las tasas de incidencia y mortalidad en menos de la sexta parte de la tasa mundial,⁽²⁾ llevar el índice de reproducción por debajo de 1⁽¹⁰⁾ y evitar la saturación de los servicios de salud.

Hasta el 16 de junio, la tasa de casos por millón de habitantes a nivel mundial era de 1439; la de Cuba 208, con lo que el país ocupa el lugar 154 de 214 países. La fracción de pacientes que transita hacia formas severas se ha limitado en Cuba a menos del 7 %, cifra inferior a la reportada en otros países. La tasa mundial de fallecidos por millón de habitantes era de 67,9 y la de Cuba 8, con lo que ocupa el lugar 120. En la región de las Américas, Cuba ocupaba la posición 32 de 39 países en tasa de casos, y la posición 24 en tasa de fallecidos.⁽²⁾

Esta acción concertada cubana se apoyó en las características de su sistema social, los altos niveles de equidad y solidaridad, y la fortaleza del sistema de salud, que es socializado, gratuito y de acceso universal, y cuenta con un abundante y altamente capacitado capital humano de profesionales. Cuba es el país del mundo con mayor densidad de médicos por millón de habitantes, con una cifra superior a los 752 médicos por cada 100 000 habitantes.⁽¹¹⁾

Esta línea de acción se implementó tempranamente ante el surgimiento de la pandemia, incluso en fecha anterior a la detección de los primeros casos en Cuba, lo que ocurrió a principios de marzo. La estrategia fue discutida y aprobada por las máximas autoridades del Partido Comunista de Cuba, el Estado y el Gobierno, y contiene componentes propios, tales como la pesquisa activa en la población, la hospitalización de todos los casos positivos, el aislamiento de todos los contactos y el tratamiento precoz de los infectados asintomáticos, acciones que no han sido posibles en otros países.

El valor de una estrategia depende de la eficacia de su implementación, y en su concepción hay un componente muy importante de ciencias de la dirección. Se articuló un sistema de coordinación y control desde los altos niveles de dirección

del país, que incluye la creación de un Grupo Temporal Nacional dirigido por el Presidente de la República y el Primer Ministro, el cual se reúne diariamente, incorpora semanalmente al análisis a expertos y científicos para evaluar los resultados de las investigaciones e incluye la activación de todos los Consejos de Defensa Provinciales, los cuales tienen gran experiencia y resultados en la defensa frente a huracanes y otras catástrofes naturales.

El Ministerio de Salud creó un Grupo Técnico Nacional de enfrentamiento a la COVID-19, que aprobó el Plan de Prevención y Control Nacional en enero de 2020, como se dijo, antes de que se detectara el primer caso en Cuba.

En el mes de febrero se constituyó el Grupo de Ciencia, coordinado por las Direcciones de Ciencia e Innovación del MINSAP y BioCubaFarma. Este grupo de ciencia dio lugar a cuatro subgrupos de trabajo: 1) Comité de Innovación, 2) Grupo de Expertos Clínicos, 3) Grupo de Modelación y Epidemiología, y 4) Grupo de Psicología e Información Científica. El Comité de Innovación, donde participa la autoridad regulatoria, permitió acelerar la autorización de ensayos clínicos y de uso de emergencia de los medicamentos innovadores.

BioCubaFarma, a través de sus representantes en China, obtuvo tempranamente información sobre el brote en Wuhan, y sobre las medidas que se implementaban en ese país. Esta valiosa información, junto con los reportes y recomendaciones de la OMS, activó un intenso proceso de debate científico y elaboración de propuestas de proyectos de investigación-desarrollo en sus empresas y grupos de expertos de su consejo científico-técnico.

El enfoque cubano tiene como rasgos distintivos la participación directa de la industria biofarmacéutica y la introducción de productos novedosos de la biotecnología. Disponer de una industria nacional de propiedad estatal, con capacidades de producción y de investigación científica, a través de redes de colaboración multisectorial ha sido una de sus fortalezas, lo que ha tenido un impacto en la obtención de resultados en corto tiempo, dando respuesta efectiva a la demanda del sistema de salud para el enfrentamiento a la COVID-19.

La primera tarea fue garantizar la producción de medicamentos incluidos en el Protocolo de Actuación Nacional en Investigación aprobado para la COVID-19,⁽¹²⁾ entre ellos el interferón alfa-2b-recombinante y otros fármacos de uso hospitalario para el tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones, en los que se incluyen medicamentos genéricos y productos de origen natural.⁽¹³⁾

También las empresas de BioCubaFarma se incorporaron a la producción de nasobucos (mascarillas) y productos higienizantes, tales como jabones medicinales, solución de hipoclorito y soluciones hidroalcohólicas. Igualmente, las

fábricas de equipos y dispositivos médicos, en coordinación con otras empresas del país y trabajadores por cuenta propia, trabajaron en la reparación de equipos de las unidades de cuidados intensivos y en la fabricación de medios individuales de protección, fundamentalmente máscaras respiradoras con filtros, viseras, gafas y trajes. Pero, también la capacidad científica de las empresas de BioCubaFarma se expresó en la introducción de productos novedosos, como se describe a continuación.

BIOCUBAFARMA Y LA COVID-19: LA CONTRIBUCIÓN DE LA CIENCIA Y LA INNOVACIÓN

El desarrollo y consolidación de una industria biofarmacéutica madura, con capacidad científica e innovadora, se expresa en una amplia carpeta de productos y proyectos de BioCubaFarma, lo que ha sido una fortaleza para el sistema de salud cubano en el manejo de esta enfermedad.

El Ministerio de Salud Pública y BioCubaFarma elaboraron un programa conjunto de investigación para la prevención y el tratamiento de la enfermedad, que se inició en febrero de 2020, antes de reportarse el primer caso en el país. Este programa de investigación que se inició con unos pocos proyectos alcanzó hasta el mes de junio decenas de investigaciones básicas, clínicas e intervenciones médicas, para la prevención de la enfermedad en grupos de riesgo y vulnerables, el tratamiento de pacientes confirmados, el tratamiento de pacientes graves y críticos, además de la recuperación de los convalecientes.

Este programa conjunto de investigación, además de ensayos clínicos e intervenciones poblacionales, ha incluido investigaciones clínicas asociadas a la etiopatogenia de la enfermedad, entre las que se destacan la evaluación del pronóstico de severidad de la enfermedad y de sus secuelas a través del estudio de rayos X de tórax utilizando métodos de inteligencia artificial, mediante una colaboración entre instituciones del MINSAP, la Universidad Central de las Villas, la Universidad de La Habana y el Centro de Neurociencias (CNEURO) de BioCubaFarma, así como el estudio de las disfunciones cerebrales asociadas a la COVID-19 en sujetos convalecientes, que realizan CNEURO y el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) del MINSAP, los cuales constituyen expresión del enfoque multisectorial que tiene el aporte de la ciencia y la innovación a la batalla contra la pandemia.

El estudio de las experiencias y del conocimiento generado en otros países ha contribuido a nuestra estrategia, que se sustenta en dos principios:

1. La reorientación de productos en fase de desarrollo o registrados para otras enfermedades para su evaluación en el

manejo de la COVID-19, a partir de hipótesis basadas en la etiopatogenia de la enfermedad. Este enfoque ha sido adoptado en muchos países.

2. La reducción de la letalidad de la enfermedad evitando la evasión de la respuesta inmunitaria y el proceso de inmunopatología que acompaña la progresión de la enfermedad. La inmunoterapia ha tenido un peso importante en nuestra estrategia, lo que ha sido posible por la existencia de productos innovadores generados por la industria biofarmacéutica cubana en esta categoría terapéutica, tanto para tratar enfermedades infecciosas como enfermedades crónicas no transmisibles.

Hoy se sabe que la inmunidad innata, o sea la primera línea de defensa contra la infección, desempeña un papel fundamental en el curso de la enfermedad. En pacientes en que el virus escapa a la acción de la inmunidad innata, se registran altos títulos de viremia y se desencadena una enfermedad pulmonar, y en pacientes que generalmente padecen de otras enfermedades crónicas se genera una reacción hiperinflamatoria que conduce a un distrés respiratorio y a la muerte del paciente. En consecuencia, la intervención primera consiste en estimular la inmunidad innata en poblaciones de alto riesgo para lograr un curso leve de la enfermedad; la segunda, reducir la carga viral en los estadios iniciales de la enfermedad, para evitar la reacción hiperinflamatoria, y por último, reducir la reacción hiperinflamatoria en aquellos pacientes que lleguen a presentarla.

De esta manera se debería reducir la tasa de pacientes graves y críticos, así como el número de fallecidos. También se ha trabajado en el estudio de los pacientes recuperados, con el propósito de reducir las secuelas que pueden resultar de esta afección.

Todas las investigaciones clínicas e intervenciones a escala poblacional han sido sometidas a evaluación y debidamente autorizadas por la agencia regulatoria cubana, el Centro Estatal para el Control de Medicamentos y Equipos Médicos (CECMED).⁽¹⁴⁾ Se realiza un esfuerzo sostenido en la publicación de los resultados obtenidos para su conocimiento por la comunidad científica nacional e internacional.

PRINCIPALES RESULTADOS

BioCubaFarma ha trabajado en 16 proyectos de nuevos tratamientos y tecnologías médicas para prevenir y combatir la COVID-19, causada por el coronavirus SARS-Cov-2. De estos, hay 11 productos que se encuentran en estudios clínicos o ensayos de intervención en pacientes y grupos de riesgo.

Con fines preventivos se han evaluado 5 productos capaces de estimular la inmunidad, tanto innata como adaptativa,

para diferentes grupos de riesgo (incluido el personal médico). Por su acción antiviral, 4 productos han sido empleados en pacientes infectados por el virus, recién diagnosticados, y 2 para contrarrestar el proceso de la tormenta de citocinas. Se trabaja en 3 sistemas diagnosticadores en el CIE y la producción nacional de respiradores artificiales, coordinada por el Centro de Neurociencias de Cuba.⁽¹³⁾

Los productos y proyectos científicos de BioCubaFarma se insertan en todos los espacios de control de la enfermedad; es decir:

- La prevención del contagio y la prevención del paso a la gravedad de los pacientes más vulnerables.
- El tratamiento de la enfermedad moderada, buscando el control de la viremia.
- El tratamiento de la enfermedad severa, buscando el control de la hiperinflamación sistémica.
- La recuperación de los pacientes curados, buscando la reducción de las posibles secuelas.

En el espacio preventivo destacan, entre otros productos, la Biomodulina-T, el Factor de Transferencia y el Nasalferón.

Biomodulina-T, inmunomodulador de origen natural

La Biomodulina-T es un extracto de timo bovino que contiene polipéptidos de bajo peso molecular (menor de 20 kDa), producido por el Centro de Biopreparados de Cuba (Biocen), en colaboración con el Instituto de Hematología e Inmunología, del MINSAP. Es un inmunomodulador eficaz en el tratamiento de afecciones respiratorias en adultos mayores que estimula la producción de linfocitos T CD4 y CD8 y la diferenciación de las células linfoblastoides del timo. El producto tiene actualmente indicación clínica para el tratamiento de infecciones respiratorias recurrentes en ancianos, el cual está asociado a su efecto inmunorrestaurador, y es útil para retardar la inmunosenescencia.⁽¹⁵⁾

Varios estudios sugieren su eficacia en el tratamiento de las deficiencias inmunitarias celulares en la infancia, en el VIH/sida, las enfermedades autoinmunitarias, la alergia y como tratamiento complementario para los pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia contra el cáncer.

En la COVID-19 se propuso su evaluación como tratamiento preventivo en grupos de riesgo (ancianos y personas con diabetes mellitus y padecimientos cardiovasculares). Las autoridades sanitarias cubanas han aclarado que no se trata de un medicamento que evite el contagio con el nuevo coronavirus, pero aseguran que ayuda a estimular el sistema inmunitario de las personas pertenecientes a estos grupos vulnerables para que, en caso de infección, su respuesta al virus

sea mejor y presenten menos complicaciones. Actualmente se tratan alrededor de 20 000 personas con la Biomodulina-T y se estima que se beneficiarían con ella aproximadamente 100 000 personas en Cuba, lo cual daría protección a estos grupos de riesgo del país ante la COVID-19.

Hay un estudio observacional prospectivo en curso, en adultos mayores residentes en hogares de ancianos y admitidos en instituciones psiquiátricas, denominado "Evaluación de la seguridad y eficacia de Biomodulina-T para la prevención de infecciones, incluido COVID-19, en adultos mayores en Cuba".⁽¹⁶⁾

Hebertrans (Factor de Transferencia)

El Factor de Transferencia⁽¹⁷⁾ es un hemoderivado obtenido por hemodiálisis de leucocitos, que transfiere inmunidad de un donante inmune a un receptor con déficit inmunológico. Su principal indicación son los pacientes con inmunodeficiencia celular, enfermedad caracterizada por la presencia de infecciones recurrentes. El propósito es mejorar el estado inmunológico de los pacientes con antecedentes de déficit de la respuesta inmunológica.

El producto se aplicó de forma profiláctica en grupos de riesgo.

Nasalferón (formulación nasal de IFN alfa-2b humano recombinante)

El Nasalferón es una formulación de IFN-alfa-2b-humano recombinante para administración nasal que, gracias a las propiedades inmunomoduladora y antiviral del IFN-alfa, logra una protección frente a la exposición al SARS-CoV-2. Su uso profiláctico fue autorizado con el propósito de proteger a poblaciones vulnerables y de máximo riesgo por exposición directa al virus.⁽¹⁸⁾

Han sido tratados 17 241 trabajadores de la salud y 1105 personas vulnerables (con edad avanzada y comorbilidades o por exposición indirecta al virus). En el grupo tratado se han reportado 27 infectados (0,15 %), lo que representa un 99,85 % de éxito profiláctico para Nasalferón y una reducción significativa del 8,6 % de positivos a la COVID-19 que existía entre el personal de salud en Cuba antes de implementarse la profilaxis con Nasalferón.

En la etapa de tratamiento de la enfermedad moderada destacan el Heberon® (interferón alfa 2b) y el Heberferon® (combinación de interferón alfa-2b e interferón gamma).

Heberon® (interferón alfa-2b humano recombinante)

Varios estudios clínicos han proporcionado evidencia de los efectos antivirales de los interferones tipo I en pacientes con coronavirus respiratorios.^(19,20) En pacientes infectados con SARS-CoV-2 durante el primer mes posterior al inicio del

brote en Cuba se evaluó la eficacia terapéutica de IFN alfa-2b en un estudio observacional prospectivo metacéntrico realizado en 16 hospitales de 8 provincias cubanas.⁽²¹⁾ Del 11 de marzo al 14 de abril, de los 814 pacientes confirmados con SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, 761 (93,4 %) fueron tratados con Heberon® y 53 recibieron el protocolo aprobado sin tratamiento con IFN alfa-2b.

Los pacientes recibieron terapia según el protocolo cubano,⁽¹²⁾ que incluía una combinación de antivirales orales (Lopinavir/Ritonavir y Cloroquina) y la administración intramuscular de IFN alfa-2b 3 veces por semana, por 2 semanas. La variable principal de evaluación fue la proporción de pacientes con alta hospitalaria (sin síntomas clínicos ni radiológicos, sin virus detectable por RT-PCR). La variable de evaluación secundaria fue la tasa de letalidad (TL: número de muertes confirmadas entre número de casos confirmados). En este estudio, 82 pacientes (10,1 %) requirieron cuidados intensivos, de estos 42 (5,5 %) fueron tratados con IFN alfa-2b. La proporción de pacientes totalmente recuperados fue mayor en el grupo tratado con IFN alfa-2b en comparación con el grupo control (95,4 % frente a 26,1 %, $p < 0,01$). La tasa de letalidad para todos los pacientes fue del 2,95 %, y para aquellos pacientes que recibieron IFN alfa-2b, la tasa de letalidad se redujo a 0,92.⁽²¹⁾

La tasa de letalidad mundial en ese momento era del 6,34 %, y para las Américas del 4,05 %, según reportes de la OMS y la OPS, respectivamente.^(22,23)

Heberferon® (IFN alfa-2b + IFN gamma)

En 2016 el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) obtuvo el registro de una nueva formulación, Heberferon®, que combina los interferones alfa-2b y gamma, y cuyo uso se aprobó para el tratamiento del carcinoma basocelular, el cáncer de piel más común.⁽²⁴⁾ Esta formulación de ambos productos en proporciones sinérgicas en un solo vial tiene una mejor actividad biológica, logra un mayor efecto antiviral y puede aumentar el efecto antiproliferativo de 5 a 10 veces más que cada interferón individual, con menos intensidad de reacciones adversas.⁽²⁵⁾

Desde principios de la década del 2000 se conoce que la combinación de IFN alfa y gamma podía ser muy eficaz contra los coronavirus.⁽²⁶⁾ En consecuencia, con la aprobación de las autoridades regulatorias y el Ministerio de Salud Pública, se decidió estudiar su aplicación en los pacientes infectados con el SARS-CoV-2. Se aprobó la realización del estudio clínico controlado y aleatorizado Esperanza, comparando Heberferon® con Heberon®, en pacientes positivos a SARS-CoV-2 que reciben además kaletra y cloroquina.^(27, 28)

El producto se administra por vía subcutánea 2 veces por semana, durante 2 semanas consecutivas. Los resultados

preliminares muestran que en el 79 % de los pacientes tratados con Heberferon® el virus se elimina a partir de 4 días de iniciado el tratamiento y que ninguno pasó a estado grave o crítico.

Los resultados han mostrado una mayor eficacia terapéutica del Heberferon® en la reducción del tiempo necesario para la eliminación del virus. Esta reducción del tiempo es importante, pues disminuye las posibilidades de complicaciones y la duración de la estadía hospitalaria.

El tratamiento con Heberferon® permitió eliminar el virus en un 96 % de los pacientes que el día 14 permanecían refractarios al tratamiento con la tríada Heberon®, kaletra y cloroquina. Estos resultados sugieren la importancia de la inmunidad celular en la eliminación del virus. A partir de estos datos y teniendo en cuenta que ambos interferones se distinguen por sus propiedades antivirales e inmunomoduladoras, se aprobó incorporar Heberferon® como primera opción en el Protocolo de Actuación Nacional en Investigación establecido por el Ministerio de Salud Pública de Cuba.⁽¹²⁾

En un trabajo reciente publicado en *Science*,⁽²⁹⁾ Meredith Wadman señala “que el nuevo coronavirus hace parte de su trabajo mortal al deshabilitar los interferones, proteínas poderosas que son los defensores de primera línea del cuerpo contra la invasión viral. Si es así, los interferones sintéticos administrados antes o poco después de la infección pueden domesticar el virus antes de que cause una enfermedad grave, una posibilidad bienvenida que respaldan estudios recientes adicionales”. Más adelante el trabajo expresa que “el ensayo de Stanford es uno de los muchos que ahora prueban interferones contra la COVID-19, incluso en personas que no están enfermas pero que podrían haber estado expuestas al virus. Los primeros resultados de un ensayo controlado en la Universidad de Southampton se esperan para agosto”.⁽²⁹⁾

En el tratamiento de la enfermedad severa y grave hay dos productos innovadores que han mostrado buenos resultados: el Jusvinza y el Itolizumab.

Jusvinza, péptido inmunomodulador

Los pacientes con COVID-19 que transitan hacia estadios graves y críticos presentan una marcada hiperinflamación. Esta etapa de la enfermedad está mediada por altas concentraciones de citocinas proinflamatorias, evento biológico conocido como “tormenta de citocinas”. Estos pacientes pueden llegar al colapso cardiovascular y al fallo múltiple de órganos que los conduce a la muerte.⁽³⁰⁾ En consecuencia, se están utilizando terapias aprobadas para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.⁽³¹⁾

Jusvinza es un péptido inmunomodulador, diseñado mediante herramientas bioinformáticas, que posee propiedades

antiinflamatorias. Este péptido se deriva de un epitopo de células T de la proteína de estrés celular (HSP, del inglés *heat shock protein*), de 60 kDa (HSP60),⁽³²⁾ y se desarrolló en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias, específicamente la artritis reumatoide (AR).⁽³³⁾

En ensayos *ex vivo* con células mononucleares de sangre periférica de pacientes con artritis reumatoide se demostró que el péptido incrementa la frecuencia de las células T reguladoras (Treg) con fenotipo CD4+CD25highFoxp3+, pero no en donantes sanos.⁽³⁴⁾ En un estudio clínico fase I en pacientes con artritis reumatoide (RPCEC00000238) se demostró la seguridad, el perfil farmacocinético y se obtuvo evidencias de efecto terapéutico.⁽³⁵⁾ El péptido indujo una disminución significativa de citocinas proinflamatorias como la IL-17 y el IFN- γ , y una reducción de los niveles de anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos en el plasma de los pacientes. Estos pacientes tuvieron una mejoría clínica significativa y aumentaron su calidad de vida durante la terapia.⁽³⁵⁾ Adicionalmente, se comprobó que el péptido incide sobre la actividad de neutrófilos, monocitos y macrófagos, atenuando los eventos inflamatorios que median dichas células. Actualmente está en curso un ensayo clínico fase II, controlado, aleatorizado y a doble ciegas en pacientes con artritis reumatoide (RPCEC00000230) para evaluar la eficacia y seguridad de este candidato terapéutico.

Estas evidencias constituyeron la base para que el CECMED concediera el permiso para el uso compasivo de Jusvinza en el tratamiento de pacientes críticos con la COVID-19 (RPCEC00000313). Se inició el protocolo de acción con Jusvinza el 31 de marzo del 2020, en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Militar Luís Díaz Soto de La Habana. En abril fueron tratados con Jusvinza 12 pacientes críticos, todos sometidos a ventilación mecánica invasiva, que tenían al menos una de las siguientes comorbilidades: diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, asma bronquial y procesos oncológicos activos (esto último en dos casos). El promedio de edad de estos pacientes es de 64 años. Jusvinza se administró por vía intravenosa, 1 mg cada 12 h.

A partir de las 48 h de tratamiento, los pacientes comenzaron a presentar mejoría clínica, gasométrica y radiológica. Posteriormente, todos fueron extubados y se recuperaron en sus casas, bajo estricta vigilancia de sus áreas de salud. Antes de iniciar el tratamiento presentaron linfopenia y una tendencia a la neutrofilia. Durante el tratamiento, los niveles de linfocitos y neutrófilos alcanzaron sus valores normales y los marcadores asociados a la hiperinflamación: proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa, fibrinógenos, creatinina y las transaminasas fueron normalizándose. Los niveles de

las citocinas proinflamatorias involucradas en la tormenta de citocinas (IL-6, TNF- α , IL-1 e IL-10) se redujeron de forma significativa en el transcurso del tratamiento.

El conjunto de estos resultados y el perfil de seguridad demostrado permitieron que se aprobara la inclusión de Jusvinza en el protocolo nacional de tratamiento para los pacientes con COVID-19 en estadios graves y críticos.⁽¹²⁾ La extensión de Jusvinza a otros hospitales de Cuba ocurrió el 27 de abril del 2020. Hasta la fecha se han tratado más de 70 pacientes cubanos, en condición de cuidado, graves y críticos. El porcentaje de supervivencia global ha sido mayor del 94 %.

El tratamiento con Jusvinza ha sido seguro, y no se detectó inmunosupresión en ninguno de los pacientes. La administración temprana evitó la progresión de la enfermedad y redujo la letalidad en los pacientes graves y críticos. Estos resultados, que están siendo publicados,⁽³⁶⁾ permitieron que el CECMED otorgara el Autorizo de Uso de Emergencia a Jusvinza, medicamento innovador de la industria farmacéutica cubana.

Itolizumab, anticuerpo monoclonal anti-CD6

La glicoproteína CD6 es considerada como un antígeno de diferenciación leucocitaria. Se expresa fundamentalmente en células T maduras de sangre periférica, donde constituye la mayor parte de la población de células CD3+. Se expresa, además, y en mucha menor proporción en una fracción de células B maduras (células B1a), en timocitos inmaduros y en neuronas de la corteza cerebral.⁽³⁷⁾ El CD6 media las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos, contribuyendo a la maduración de la sinapsis inmunológica. Se ha demostrado que la coestimulación mediada por CD6 contribuye a la maduración de un patrón Th1 en células T humanas y promueve, preferencialmente, una respuesta proinflamatoria (TNF α , IL-6 e IFN- γ).⁽³⁸⁾

En el Centro de Inmunología Molecular se desarrolló un anticuerpo monoclonal que se une a una región en el dominio distal de la membrana del CD6 humano (dominio 1).^(39,40) El anticuerpo reduce la expresión de proteínas intracelulares implicadas en la activación e inhibe la proliferación de células T. El efecto está asociado con la reducción de señales de activación y la producción de citocinas proinflamatorias (interferón- γ , IL-6 y TNF- α).⁽³⁸⁾ El uso del Itolizumab en la psoriasis y la artritis reumatoide^(41, 42) evidenció su seguridad y eficacia, logrando una respuesta clínica relevante y de larga duración. Los estudios en pacientes con psoriasis severa mostraron que el anticuerpo reduce la capacidad de proliferación de las células T y el número de células T productoras de interferón gamma, disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias en suero, como la IL-6 y el IFN- γ , y produce una significativa

reducción del patrón inflamatorio. Estos antecedentes justificaron el empleo del Itolizumab para disminuir los efectos del síndrome de liberación de citocinas en el paciente infectado por SARS-CoV-2.

En el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas asociada a la COVID-19 el Itolizumab resultó ser seguro. No hubo incremento de infecciones bacterianas por el uso de este producto ni se aprecian reportes relacionados con inmunosupresión. Mejoró notablemente la función ventilatoria. Itolizumab redujo el riesgo de morir de los pacientes de cuidado y graves, en comparación con pacientes controles cubanos con el mismo grado de severidad de la enfermedad. El efecto fue más marcado en los pacientes graves y de cuidado. En adición, en los pacientes de cuidado, el tratamiento con Itolizumab redujo la probabilidad de transitar a la condición de grave o crítico, al compararlos con pacientes que no utilizaron ningún tratamiento inmunomodulador y que presentaban 2 o más de las comorbilidades predictores de gravedad.⁽⁴³⁾ Hubo una recuperación en las cifras de linfocitos y disminuyeron significativamente los niveles circulantes de IL-6, especialmente en el caso de pacientes críticos y graves.

En resumen, este estudio demostró la capacidad del anticuerpo monoclonal Itolizumab para mejorar los parámetros ventilatorios en pacientes graves y críticos con COVID-19 y disminuir las altas concentraciones iniciales de IL-6, lo que sugiere su potencialidad para controlar el síndrome de liberación de citocinas que ocurre en esta enfermedad. Así mismo, se demostró que su empleo en poblaciones envejecidas y con múltiples comorbilidades no implica un riesgo adicional para la salud de los pacientes. En consecuencia, el uso oportuno del Itolizumab, en combinación con otras terapias antivirales y anticoagulantes, puede reducir la morbilidad y la mortalidad por COVID-19.

Otros medicamentos en evaluación

Los productos descritos en la sección precedente son los que están más avanzados en su desarrollo y en uso en la epidemia de COVID-19 en Cuba, pero no son los únicos. Algunos productos en desarrollo son:

- Péptido CIGB300, inhibidor de la enzima caseína quinasa. Este péptido tiene actividad antiviral en experimentos *in vitro* utilizando células en cultivo y un modelo de coronavirus bovino. Se aprobó por la agencia regulatoria cubana un ensayo clínico fase I con el péptido CIGB300, debido a que este producto se encuentra en ensayo clínico fase II para tratamiento de cáncer, con suficiente evidencia de seguridad. Este ensayo en pacientes COVID-19 (estudio Atenea)⁽⁴⁴⁾ concluyó la inclusión de pacientes y se encuentra en etapa de seguimiento y evaluación de los pacientes.

- Vacuna antimeningocócica VAMENGO-BC, y vacuna CIGB2020 (basada en antígenos del virus de la hepatitis B), ambas empleadas en estudios clínicos como alternativa preventiva para estimular y entrenar el sistema de inmunidad innata. El entrenamiento de la inmunidad innata es un paradigma emergente en la inmunología, que de alguna manera amplía el concepto de memoria inmunológica.
- Vacunas específicas contra el SARS-Cov-2. La biotecnología cubana ha acumulado mucha experiencia en el desarrollo de vacunas; así, el esquema de inmunización cubano incluye 13 vacunas, y de ellas 8 se producen en Cuba. Esta experiencia será útil para el desarrollo de vacunas contra el SARS-Cov-2. Varios grupos trabajan en el desarrollo de candidatos vacunales específicos basados en diversas estrategias y plataformas vacunales con una amplia validación de uso clínico.

Los siguientes proyectos en ejecución están relacionados con el diagnóstico:

- Diagnóstico serológico basado en la tecnología SUMA, del Centro de Inmunoensayo. Ya se dispone de un juego de reactivos, UMELISA SARS-CoV-2 IgG para la detección de anticuerpos IgG contra el virus a partir péptidos sintéticos diseñados por técnicas de bioinformática, que obtuvo el registro del CECMED,⁽⁴⁵⁾ y que se está utilizando en estudios epidemiológicos de seroprevalencia que lleva a cabo el MINSAP. Se trabaja en otros juegos de reactivos para la detección de anticuerpos IgM y de antígenos virales, en colaboración con el CIGB. Estos diagnosticadores permitirían una cobertura nacional en la vigilancia epidemiológica en la etapa posterior a la COVID-19.
- Diagnóstico molecular. Se trabaja en la transferencia y desarrollo de tecnología para la ampliación de la red nacional de laboratorios de diagnóstico molecular por PCR, que confiera soberanía tecnológica e incremente la capacidad de pruebas diarias. En este proyecto participan el CIE, el CIGB, Biocen y CNEURO.
- Equipos médicos. El Centro de Neurociencias (CNEURO) trabaja en el diseño y fabricación de un modelo de ventilador mecánico emergente, que debe estar disponible antes de que termine el año, mientras que Combiomed trabaja en un proyecto de un ventilador mecánico de alta gama, que será introducido en el sistema de salud en el año 2021. Se encuentra en curso un ensayo clínico para evaluar la efectividad de la

ozonoterapia rectal en la reducción de la carga viral en pacientes con enfermedad leve o moderada, utilizando el equipo Ozomed Plus desarrollado y producido por el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC).

CONCLUSIONES: EXPERIENCIAS Y PRÓXIMOS DESAFÍOS

La pandemia de coronavirus ha sido un enorme reto para toda la sociedad cubana. La respuesta ha sido múltiple y exitosa. Ahora es preciso analizarla y extraer las enseñanzas que nos serán útiles para los nuevos desafíos que vendrán, pues la situación sanitaria en el mundo se encamina a un futuro incierto y peligroso, impulsada por el deterioro del medioambiente, el crecimiento y el envejecimiento de la población y el modelo insostenible de producción-consumo que el capitalismo neoliberal ha impuesto.

Los resultados positivos en la lucha contra la epidemia en Cuba se relacionan directamente con la cohesión y la capacidad de movilización social cubanas, la conducción del proceso por el Gobierno, las fortalezas del sistema de salud, construidas durante más de 60 años, y también con la institucionalidad y la respuesta de la comunidad científica, con la participación integrada de la industria farmacéutica y biotecnológica, la cual, en el caso de Cuba, no está sometida a las distorsiones de la propiedad privada y el mercado.

Ese componente de participación de la industria en esta batalla ha sido el objeto de análisis de este artículo. Nos ha aportado un aprendizaje médico, epidemiológico y científico, pero también un aprendizaje en la gestión de la ciencia, que nos ha permitido “innovar en el proceso de innovación”. El dispositivo de respuesta nacional construido con sentido de urgencia para responder a la epidemia logró:

- Una conexión en tiempo real de los científicos con los altos niveles de decisión del Gobierno.
- Una integración en tiempo real entre las empresas y de estas con las instituciones del sistema de salud.
- Una conexión con grupos científicos de las universidades, que se expresó especialmente en la modelación matemática de la epidemia y de las intervenciones.
- Una estructura de prioridades “guiada por la demanda” de productos y conocimientos, trascendiendo el modelo ofertista tradicional de las instituciones científicas.
- Una capacidad de asignación de los recursos materiales y humanos –siempre escasos–, coherente con la estructura de prioridades.
- Una concertación estratégica y operativa entre la industria y la autoridad regulatoria de medicamentos.

- Una capacidad de reposicionamiento de productos que habían sido desarrollados para otras aplicaciones, pero que tenían posibilidades de funcionar en la COVID-19.
- Una identificación de los problemas que subyacen en la epidemia, tales como el envejecimiento y la inflamación crónica subclínica asociada a este, y los síndromes de hiperinflamación sistémica comunes a varias situaciones clínicas.
- Una capacidad de extrapolar lo aprendido hacia otros campos de la investigación en salud.

Los resultados obtenidos por la industria biofarmacéutica cubana en su contribución al control de la pandemia, la colocan en una posición ventajosa ante los desafíos que vendrán. La evolución de la pandemia de coronavirus en el mundo contiene aún muchas incertidumbres, pero ya se pueden apreciar algunos de sus rasgos. La capacidad de diagnóstico rápido y masivo, y el desarrollo de vacunas específicas serán las mayores prioridades, junto con el fortalecimiento de la capacidad terapéutica, especialmente en pacientes con edades avanzadas.

Las fortalezas construidas, así como la identificación de debilidades, tienen que quedarse con nosotros y proyectarse al futuro, para lograr primero un control a largo plazo de esta epidemia de coronavirus, pero también una eficacia superior en el desempeño de la industria farmacéutica y biotecnológica, y sus conexiones con el sistema de salud, con el sistema de ciencia e innovación, y con la sociedad cubana, socialista, solidaria, próspera y sostenible que estamos construyendo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evaluate Pharma World Preview 2016. Outlook to 2020. (2020). Available from: <https://info.evaluategroup.com/WP2016EPV.html>
2. Worldometers, Real-time statistics. Coronavirus Update (Live). (2020). Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Guzmán María G, García G, Gustavo K (2006) El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. *Rev Panam Salud Pública* 2006; 19(3):204-215.
4. Batlle Almodóvar MC, Dickinson Meneses FO. Historia de la meningitis bacteriana en Cuba: siglo XIX al XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2019; 18(4). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2972/2387>
5. Sierra Gonzalez G, Cuban Meningococcal Vaccine VA-MEN-GOC-BC: 30 Years of Use and Future Potential. *MEDICC Review*. 2019; 21(4):19-27. Available from: <https://scielosp.org/pdf/medicc/2019.v21n4/19-27/en>
6. Verez Bencomo V., et al. A Synthetic Conjugate Polysaccharide Vaccine Against *Haemophilus influenzae* Type b. *Science*. 2004; 305(5683):522-525 DOI: 10.1126/science.1095209
7. Gorry C. Cuba's HIV/AIDS Program: Controversy, Care and Cultural Shift. *MEDICC Review*. 2008; 10(4). Available from: <http://mediccreview.org/cubas-hiv-aids-program-controversy-care-and-cultural-shift/>
8. Gorry C. Cuba's National HIV/AIDS Program. *MEDICC Review*. 2011; 13(2). Available from: http://mediccreview.medicc.org/articles/mr_189.pdf
9. Díaz-Canel Bermúdez M, Núñez Jover J. Gestión gubernamental y ciencia cubana en el enfrentamiento a la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2020; 10(2):e881. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/881/893>
10. COVID-19 – Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. (2020) Disponible en: <http://salud.msp.gov.cu/category/COVID-19/>
11. The World DataBank. Médicos (por cada 1.000 personas) _ Data . (2020). Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.MED.PHYS.ZS>
12. Protocolo para la actuación nacional para la COVID-19. (2020, mayo). Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuación-Nacional-para-la-COVID-19-versión-1.4-mayo-2020.pdf
13. Castellanos-Serra, L. Bringing Cuban Biotech Research to Bear on COVID-19: All Hands and Minds on Deck. *Medicc Rev*. 2020; 22(2). Available from: <https://mediccreview.org/bringing-cuban-biotech-research-to-bear-on-covid-19-all-hands-and-minds-on-deck/>
14. CECMED [sitio web] (2020). Disponible en: <https://www.cecmed.cu/>
15. Saavedra D, Fuertes SA, Suárez GM, et al. Biomodulina T partially restores immunosenescent CD4 and CD8 T cell compartments in the elderly. *Exp Gerontol*. 2019;124:110633. doi:10.1016/j.exger.2019.110633
16. CECMED. Biomodulina T. (2020). Disponible en: <https://www.cecmed.cu/COVID-19/aprobaciones/biomodulina-t>
17. CECMED. HEBERTRANS® (Factor de Transferencia). (2020). Disponible en: <https://www.cecmed.cu/registro/rcp/hebertransr-factor-transferencia>
18. Registro Público de Ensayos Clínicos. Farmacodinamia del Nalsalferon en voluntarios sanos. (2020). Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000308-Sp>
19. Sallard E, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020; 178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
20. Mantlo E, et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res*. 2020; 29; 179:104811. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104811
21. Pereda R. et al. Therapeutic effectiveness of interferon-alpha 2b against COVID-19: the Cuban experience. *medRxiv preprint* (2020). Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20109199>
22. World Health Organization. (2020). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-85, 14 April. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
23. Pan American Health Organization. Cumulative suspected and confirmed COVID-19 cases reported by countries and territories in the Americas, as of 14 April 2020, 14 April. Pan American Health

- Organization. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/cumulative-suspected-and-confirmed-COVID-19-cases-reported-countries-and-territories-19>
24. CECMED. HeberFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec + Interferón gamma hu-rec). (2020). Disponible en: <https://www.cecmec.cu/registro/rcp/heberferonr-interferon-alfa-2b-hu-rec-interferon-gamma-hu-rec> Registro: B16156L03 del 04/08/2016
 25. Bello-Rivero I, et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. *Seminars in Oncology* 2018. 45: 27–33
 26. Cinati, J. et al. Treatment of SARS With Human Interferons. *Lancet*. 2003; 362(9380):293-4. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13973-6.
 27. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Estudio ESPERANZA (2020). Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000307-Sp>
 28. CECMED. Esperanza (Heberferón+ Heberón). (2020). Disponible en: <https://www.cecmec.cu/COVID-19/aprobaciones/esperanza-heberferon-heberon>
 29. Meredith Wadman. Can interferons stop COVID-19 before it takes hold? *Science* 369(6500). DOI: 10.1126/science.369.6500.125.
 30. Xu Z, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8:420-422.
 31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-4.
 32. van Eden W, van der Zee R and Prakken B. Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:318-30
 33. Domínguez MC 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; 44:471-82.
 34. Barberá A et al. APL1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, increases the frequency of Tregs and its suppressive capacity against antigen responding effector CD4+T cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Stress and Chaperones*. 2016; 21:735-744.
 35. Prada D, 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. *Journal of Clinical Trials* 2018; 8:2167-0870.
 36. Venegas-Rodríguez, R et al. medRxiv. CIGB-258 immunomodulatory peptide: a novel promising treatment for critical and severe COVID-19 patients. (preprint, 2020). Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20110601>
 37. Aruffo, A. et al. CD6-ligand interactions: a paradigm for SRCR domain function? *Immunology Today*. 1997; 18(10):498-504.
 38. Nair, P et al. CD6 synergistic co-stimulation promoting proinflammatory response is modulated without interfering with the activated leucocyte cell adhesion molecule interaction. *Clin Exp Immunol*. 2010; 162(1):116-30.
 39. Alonso R, et al. Towards the Definition of a Chimpanzee and Human Conserved CD6 Domain 1 Epitope Recognized by T1 Monoclonal Antibody. *Hybridoma*. 2008; 27(4):291-301. DOI: 10.1089/hyb.2008.0007.
 40. Hernández P, et al. Therapeutic Targeting of CD6 in Autoimmune Diseases: A Review of Cuban Clinical Studies with the Antibodies IOR-T1 and Itolizumab. *Current Drug Targets* 2016; 17(6):666-677.
 41. Aira LE, et al. Immunological evaluation of rheumatoid arthritis patients treated with itolizumab. *MAbs*. 2016; 8(1):187-95.
 42. Aira LE, et al. Immunological and histological evaluation of clinical samples from psoriasis patients treated with anti-CD6 itolizumab. *MAbs*. 2014; 6(3):782-792.
 43. Yayquier D, et al. Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (Itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19. (2020) medRxiv preprint. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.24.20153833>
 44. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. ESTUDIO ATE-NEA-Co-300 (2020). Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000317-Sp>
 45. CECMED. UMELISA SARS-CoV-2 IgG (2020). Disponible en: <https://www.cecmec.cu/covid-19/aprobaciones/umelisa-sars-cov-2-igg>

