Cuba Salud
IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

El Centro de InmunoEnsayo en el enfrentamiento a la COVID-19

Rebeca Sonia González Fernández [1]
Niurka Carlos Pías [2]
Antonio Melchor Rodríguez [1]

[1] Centro de InmunoEnsayo, La Habana, Cuba, rebeca.gonzalez@cie.cu
[2] Centro de InmunoEnsayo, La Habana, Cuba, niurka.carlos@cie.cu
Centro de InmunoEnsayo, La Habana, Cuba, Antonio.melchor@cie.cu

Resumen:

Introducción: La COVID-19 constituye un problema de salud mundial. En Cuba, la ciencia ha jugado un papel esencial en el enfrentamiento a esta pandemia desde la gestión del gobierno. El Centro de InmunoEnsayo, que integra BioCubaFarma, participa en el enfrentamiento a la pandemia COVID19. Se diseñó y evaluó la estrategia de la organización para el enfrentamiento a la COVID19 a partir de la experiencia de la Tecnología SUMA en el enfrentamiento a eventos epidemiológicos.

Objetivo: Evaluar la estrategia organizacional establecida para enfrentar a la COVID-19

Resultados: Se registró el UMELISA® SARS-CoV-2 IgG, UMELISA® SARS-CoV-2 IgM, UMELISA® ANTI SARS-CoV-2, UMELISA® SARS-CoV-2 Antígeno y el UMELISA® SARS-CoV-2 ANTI RBD. Se desarrolló el generador de flujo que forma parte del Ventipap Neuronic ya registrado por CNEURO. Se continúa trabajando en el desarrollo de PCR y de un equipo de extracción de ácidos nucleicos. Se cumplió la demanda para los programas nacionales de salud. No han ocurrido eventos de trasmisión interna.

Conclusiones: Se confirma el desarrollo alcanzado por la institución en el enfrentamiento a eventos epidemiológicos. La asociación con otras empresas multiplica la capacidad innovadora. El intercambio continuo con el MINSAP y el CECMED cataliza los proyectos. Se ratifica la acertada política de municipalización de la Tecnología SUMA®. Las medidas higiénicas sanitarias fueron efectivas.

Palabras clave: **COVID-19, UMELISA, SUMA, SARS-CoV-2, inmunodiagnostico.**

I. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió reportes de la presencia de una neumonía, de origen desconocido, en la ciudad china de Wuhan y el 7 de enero de 2020 se identificó que la causa era como una nueva cepa de coronavirus a la que se denominó SARS-CoV-2. (1)

La enfermedad, que se nombra COVID-19, fue expandiéndose hacia otros continentes. El 30 de enero fue reconocido, por la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el estado de pandemia. (2, 3,4)

Esta enfermedad ha constituido un reto para los sistemas de salud, las industrias farmacéuticas, el sector de la ciencia y los gobiernos del mundo. Y los resultados de la gestión han sido muy variables.

El gobierno cubano, desde antes de diagnosticado el primer caso en Cuba, el 11 de marzo de 2020, había elaborado su respuesta. El 29 de enero el Consejo de Ministros aprobó el Plan para la Prevención y Control del Coronavirus que luego sería enriquecido. (5,6)

Su gestión se basó en el establecimiento de una colaboración estrecha e interactiva con los científicos. La que se considera debe constituir un estilo de trabajo permanente para lograr la transformación que el país requiere en el sector productivo. El12 de febrero se creó el Grupo de Ciencia para el Enfrentamiento a la COVID-19. (5)

BioCubaFarma, organización superior de dirección empresarial de la que forma parte el Centro de InmunoEnsayo (CIE), ha tenido una participación muy activa. Los productos y proyectos científicos de BioCubaFarma se insertan en todos los espacios de control de la enfermedad; es decir: la prevención del contagio, así como, 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 y la recuperación de los pacientes curados buscando la reducción de las posibles secuelas. (7)

El objetivo de la presente contribución es evaluar la estrategia organizacional establecida para enfrentar a la COVID-19

ANTECEDENTES

En 1979, un grupo de científicos que laboraban en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) iniciaron el desarrollo de una técnica que permitiría estudiar un gran número de muestras, con el más bajo costo posible, empleando las ventajas de los métodos ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) y utilizando ultra micro volúmenes de muestras y reactivos. (8)

Para lograrlo fue necesario desarrollar placas ultramicro ELISA, con una nueva geometría, para las que se adaptaron los instrumentos necesarios que permitieran la lectura, el cálculo y la interpretación de los resultados. (8)

El desarrollo a escala de laboratorios de un ultramicro método de inmunoensayo de 10 microlitros de muestras y reactivos para la cuantificación de alfafetoproteina en el suero de gestantes y del instrumental necesario, condicionaron el surgimiento, desarrollo y aplicación de lo que es hoy la Tecnología SUMA®. Un sistema de diagnóstico integral, basado en las técnicas de inmunoensayo. (8)

Los resultados obtenidos en la detección de malformaciones del cierre del tubo neural fueron razón suficiente para construir la primera institución de investigación y producción del país.

El CIE fue inaugurado por el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz en el año 1987. Organizado a ciclo cerrado de investigación, desarrollo, producción y comercialización, ha trabajado por más de 30 años en técnicas de inmunoensayo y en el desarrollo de equipos y software. Sus productos están incluidos en

programas del sistema nacional de salud cubano (SNS) lo que marca su presencia en 1966 servicios en Cuba y 546 en el exterior.

El CIE y la Tecnología SUMA® han participado, de conjunto con el SNS, en el enfrentamiento a eventos epidemiológicos complejos, lo que le ha proporcionado una amplia experiencia.

El dengue en la actualidad está considerado como una arbovirosis de alta incidencia mundial. Ha re-emergido convirtiéndose en un serio problema de salud.

La primera epidemia de dengue en Cuba fue en el año 1977. La segunda ocurrió en el año 1981 y fue causada por el serotipo dengue 2 donde se registraron 344 203 casos, de los cuales 10 312 fueron diagnosticados como fiebre hemorrágica por dengue (FHD). Fallecieron 158 personas, 101 niños y 57 adultos. Un extraordinario esfuerzo del pueblo, la salud pública y la voluntad política del Estado permitió el control de la epidemia en solo 6 meses. (9,10)

El grupo que desarrollaba la Tecnología SUMA® aportó el UMELISA® DENGUE IgM, concebido para la detección de anticuerpos IgM dirigidos contra los cuatro serotipos del virus dengue en muestras de suero humano y sangre seca sobre papel de filtro. Es un ensayo inmunoenzimático de gran utilidad, tanto en el diagnóstico de casos clínicamente sospechosos, como en los sistemas de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad. (11) La IgM se desarrolla rápidamente de manera que al quinto día de la enfermedad el 96 por ciento de los casos tienen ya niveles detectables.

En el 1997, después de varios años de ausencia, el dengue reemerge en el municipio Santiago de Cuba. Durante esta epidemia fueron notificados 17 114 casos, pero las pruebas serológicas confirmaron 2 946 casos de dengue clásico y 205 desarrollaron FHD. Se reportaron 12 fallecidos, todos mayores de 16 años. El serotipo aislado fue el virus dengue 2. (9)

Es un ensayo necesario en el programa de Vigilancia Epidemiológica del SNS.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), identificado por primera vez el 1981, se convirtió en una de las enfermedades más temible del siglo XX. Fue conocida por su frecuencia de aparición, su ataque predominante a personas jóvenes o de edad mediana, su forma de diseminación por contacto sexual o sangre, el riesgo de infección de personas aparentemente sanas que son portadoras de la infección y la evolución implacable a SIDA que en muchas personas concluye con la muerte. (9)

En el año 1988 el CIE aportó al SNS, el UMELISA® HIV 1+2 RECOMBINANT, un ensayo inmunoenzimático indirecto, para la detección de anticuerpos al VIH en suero, plasma o sangre seca en papel de filtro. Se utiliza en la vigilancia epidemiológica, la pesquisa a donantes y la pesquisa a gestantes y sus parejas. (12,13)

En el 2015 Cuba fue declarada por la OMS, el primer país del mundo en eliminar la trasmisión vertical de VIH (14,15,16), condición que es evaluada cada año y que se mantiene. Lo que avala la eficacia de la Tecnología SUMA®.

La hepatitis se define como una lesión necroinflamatoria difusa del hígado, producida por numerosos agentes etiológicos. La hepatitis B, denominada anteriormente hepatitis sérica debido a su mecanismo de trasmisión parenteral, representa un problema de salud a nivel mundial tanto por su magnitud como por su trascendencia. (17)

Cuba ostenta el logro de reportes nulos de casos de infección por hepatitis B en menores de 5 años desde el año 2000 y desde el 2007 no existen reportes de la enfermedad en los menores de 15 años, tras comenzar la vacunación a su población infantil desde las primeras horas de nacida. La OPS ha convocado al país a obtener la validación de eliminar la trasmisión vertical de hepatitis B. (18)

El CIE aporta al SNS desde 1988, una batería de ensayos que permiten el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad. Hoy se estudian a los grupos de riesgo, a los donantes de sangre y a las gestantes.

II. MÉTODO

Se diseñó y se evaluó a partir de los resultados obtenidos, la estrategia de la organización para el enfrentamiento a la COVID19 a partir de la experiencia de la Tecnología SUMA en el enfrentamiento a eventos epidemiológicos. La misma se concentró en tres direcciones de trabajo: desarrollo de nuevos productos para la COVID-19, mantener el suministro demandado por el sistema nacional de salud y la preservación de la salud de sus trabajadores.

III. RESULTADOS

Ante la compleja situación epidemiológica existente, la empresa concentró su accionar en tres pilares fundamentales: investigación y desarrollo de nuevos productos para enfrentar a la COVID-19, continuar cumpliendo con los compromisos establecidos con el SNS y las exportaciones, y la implementación de medidas para mantener la salud de los trabajadores.

Para su cumplimiento se ejecutaron un grupo de acciones:

- Se aplicaron las medidas orientadas por el país en relación al manejo del capital humano estableciéndose el trabajo a distancia y la protección a los trabajadores vulnerables.
- Se implementaron las medidas orientadas por BioCubaFarma.
- Se establecieron las medidas higiénicas epidemiológicas indicadas por las autoridades de salud.
- Se desarrolló un proceso de reorganización de la empresa para continuar las actividades de investigación, desarrollo, producción y comercialización. Se llevó a cabo un reajuste en los grupos y locales de trabajo.
- Se creó un laboratorio de Nivel de Seguridad Biológica II a pequeña escala para el trabajo con muestras biológicas relacionadas con el virus de SARS-CoV-2, certificado por la Oficina de Regulación y Seguridad Ambiental de la Dirección de Control Ambiental de CITMA.
- Se modelaron situaciones para mitigar las consecuencias que en la cadena de suministros pueda ocasionar la pandemia.
- Para la investigación y desarrollo de nuevos productos se crearon grupos de trabajo. El de Diagnosticadores que se encarga de la investigación y desarrollo de los inmunoensayos y el de Instrumentación que se encargó del desarrollo de los equipos. Algunos miembros comparten estas tareas con sus funciones y otros se dedicaron a tiempo completo a esta actividad.
- Se integró al control sistemático de la marcha de los procesos de la empresa el chequeo de la marcha de los proyectos relacionados con la COVID-19.
- Se desarrollaron asociaciones con otras instituciones.
- Se desarrollaron encuentros de trabajo con el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)
- Se elaboraron los planes de medidas acorde a las fases establecidas, los que han mantenido protegido al colectivo de trabajadores.
- Se elaboró un plan de comunicación que incluyó a los trabajadores y la información a la población, ajustado a cada fase.

A. Nuevos productos

La obtención de los nuevos productos ha sido posible por la experiencia y el conocimiento acumulado en más de 30 años de labor, la asociación con otras empresas del grupo y fuera de este, la colaboración con el MINSAP y la relación con la entidad reguladora CECMED.

Las pruebas serológicas permiten a los decisores de salud establecer estrategias poblacionales y ser empleados como complemento a las técnicas de biología molecular (PCR en tiempo real) en el diagnóstico de casos positivos a la COVID-19. El CIE trabaja en el desarrollo de un batería de cuatro ensayos. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y Centro de Inmunología Molecular (CIM) han aportado péptidos, proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales. La existencia de una red de laboratorios SUMA con cobertura total en todos los municipios del país es una fortaleza para enfrentar la vigilancia epidemiológica en todo el territorio nacional con la generalización de uso de estos diagnosticadores.

Estos ensayos se desarrollaron en tiempo record, lo que requirió la realización de extensas jornadas de trabajo del equipo encargado de su desarrollo.

El UMELISA® SARS-CoV-2 IgG es un ensayo inmunoenzimático indirecto, para la detección de anticuerpos IgG al SARS-CoV-2 en suero o plasma humano, que emplea como antígenos de captura, péptidos sintéticos representativos de las regiones inmunodominantes de la proteína N del virus. Obtuvo el registro del CECMED. Está siendo utilizado en el estudio de seroprevalencia que se desarrolla en país. (19,20)

El UMELISA® SARS-CoV-2 IgM es un ensayo inmunoenzimático indirecto, para la detección de anticuerpos IgM al SARS-CoV-2 en muestras de suero o plasma humano, que emplea como antígenos de captura diferentes proteínas del virus. Obtuvo el registro del CECMED.

El UMELISA® ANTI SARS-CoV-2 es un ensayo tipo sándwich para la detección de anticuerpos totales al SARS-CoV-2 en muestras de suero o plasma humano. Culminó la validación externa con excelentes resultados.

UMELISA® SARS-CoV-2 Antígeno detecta una proteína del virus en muestras de exudado nasofaringeo. El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), Centro de Investigaciones, Diagnóstico y Referencia, recomendó evaluar la posibilidad de introducir el ensayo en la red de laboratorios de microbiología para el apoyo del diagnóstico de SARS CoV-2; así como evaluar la posibilidad de introducir la prueba en el seguimiento de los evolutivos al 5to día del 1er PCR positivo.

Este significativo aporte de los investigadores del CIE puede representar un ahorro considerable al país, al reducir los gastos por la importación de pruebas diagnostica en que hoy se incurre.

También se registró el UMELISA SARS-CoV-2 Anti-RBD prueba que se emplea en la cuantificación de la respuesta de anticuerpos IgG a los diferentes candidatos vacunales desarrollados en el país.

El CIE desarrolló el generador de flujo del respirador no invasivo Ventipap Neuronic utilizando un código abierto publicado por University College London (UCL) que fue registrado por el Centro de Neurociencias de Cuba.

El CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) o presión positiva continua en las vías respiratorias es un equipo netamente mecánico. El dispositivo produce una presión positiva de aire y oxigeno que mantiene abiertas las vías respiratorias, y constituye el tratamiento de elección en pacientes con apnea moderada a severa, previene los episodios de colapso de las vías respiratorias que bloquean la respiración y otros problemas respiratorios. (21)

Los dispositivos empujan la mezcla en la boca y la nariz a una velocidad continua. Esto aumenta la cantidad de oxígeno que ingresa al paciente y lo ayuda a respirar. Ya fue probado el prototipo y se demostró su funcionamiento correcto. Se ha logrado con la colaboración de Centro de Neurociencias de Cuba y Empresa Militar Industrial Yuri Gagarin.

Esta tecnología ha sido incorporada al protocolo para la actuación nacional para la COVID-19. (22)

De conjunto con otras instituciones se labora en un proyecto de diagnóstico molecular que ampliará la red existente en el país con soberanía tecnológica. El CIE está trabajando en el desarrollo de un extractor de ácidos nucleicos mediante el método de perlas magnéticas.

Se terminó la fase de concepto, se definieron los requerimientos preliminares y se adentraron en la fase de diseño. Permite la extracción y purificación de hasta de 96 muestras. Lográndose una mayor rapidez y efectividad del trabajo de los laboratorios.

El SUMASIGNAL SARS-CoV-2 (gen E) es un ensayo Reverso-Transcripción y PCR en tiempo real (RT-PCR) para la detección del gen de envoltura E del SARS-CoV-2 a partir de ARN extraído de muestras de exudado nasofaríngeo. Podrá puede ser utilizado en la confirmación de la infección por SARS-CoV-2 como pesquisa primaria. Además, se trabaja en el SUMASIGNAL VarMutac SARS-CoV-2 que permitirá la vigilancia de las mutaciones circulantes.

Estos últimos proyectos se suman a la intención del país de poseer una red de biología molecular con soberanía tecnológica. Es el primer paso de un camino amplio en el diagnóstico de diversas enfermedades con esta tecnología.

B. Suministro demandado por el sistema nacional de salud

El Centro de InmunoEnsayo garantizó el funcionamiento de importantes Programas Nacionales de Salud, donde la tecnología SUMA tiene un papel fundamental. Ningún niño cubano dejó de ser pesquisado en los primeros días de nacidos, ninguna gestante o sus parejas dejó de ser estudiados con la tecnología SUMA, ni los donantes voluntarios de sangre, por solo mencionar algunos.

C. Preservación de la salud de sus trabajadores

Contar con tecnología propia para el diagnóstico permitió ejecutar protocolos propios de actuación teniendo en cuenta la climatización tecnológica que exige los procesos productivos. No han ocurrieron eventos de trasmisión interna.

IV. CONCLUSIONES

Se confirma el desarrollo alcanzado por la institución en el enfrentamiento a eventos epidemiológicos. La asociación con otras empresas multiplica la capacidad innovadora. El intercambio continuo con el MINSAP y el CECMED cataliza los proyectos. Se ratifica la acertada política de municipalización de la Tecnología SUMA®. Los protocolos propios de actuación con los diagnosticadores SUMA sumados a las medidas higiénicos sanitarias establecidas fueron efectivas.

V. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. 2020. Brotes epidémicos. Neumonía de causa desconocida – China; actualizado 2020 enero 5; citado 2020 Sep 14; 1. Disponible en https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/es/
2. Organización Mundial de la Salud. 2020. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS; actualizado 2020 abril 27; citado 2020 Sep 14; 1. Disponible en https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19
3. 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
4. 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
5. 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 [revista en Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 14]; 10(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/881
6. COVID-19 – Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. (2020) Disponible en: http://salud.msp.gob.cu/category/COVID-19/
7. Martínez-Díaz E, Pérez-Rodríguez R, Herrera-Martínez L, Lage-Dávila A, Castellanos-Serra L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [revista en Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 14]; 10(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/906
8. Colectivo de autores. Tecnología SUMA: aplicaciones y su uso. Primera edición. La Habana: Ciencias Médicas; 2007. 172-174.
9. Colectivo de autores. Medicina General Integral. Tercera edición. Vol.5, Principales afecciones en los contextos familiar y social. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. 1870-1894.
10. 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.
11. Centro de InmunoEnsayo. 2011. Instructivo UMELISA DENGUE IgM PLUS; actualizado 2011 Sep; citado 2020 Sep 14; 2. Disponible en https://www.cie.cu/media/inserts/es/UM-DENGUEIgMPLUS-UM2016.pdf

12. Centro de InmunoEnsayo. 2012. Instructivo UMELISA HIV 1+2 RECOMBINANT; actualizado 2012 Mayo 21; citado 2020 Sep 14; 2. Disponible en https://www.cie.cu/media/inserts/es/UM-HIV1+2RECOMBINANT-UM-2022-2122.pdf

13. CECMED. 2018. Lista de diagnosticadores con autorización de comercialización en Cuba. actualizado 2018; citado 2020 Sep 14; 2. Disponible en https://www.google.com/url?client=internal-element-cse&cx=partner-pub-4357510538660394:7831812009&q=https://www.cecmed.cu/file/7318/download%3Ftoken%3D3D7DDfa_&sa=U&ved=2ahUKEwiH0IPgnunrAhUl0FkKHYFIDrIQFjAGegQIBRAB&usg=AOvVaw0RasgICEyXvsq5KiYqx--j

14. 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/

15. Gorry C. Cuba's National HIV/AIDS Program. MEDICC Review.2011; 13(2). Available from: http://mediccreview.medicc.org/articles/mr_189.pdf

16. Organización Mundial de la Salud. 2015. Comunicado de prensa: La OMS valida la eliminación de Cuba de la transmisión de madre a hijo del VIH y de la sífilis; actualizado 2015 junio 30; citado 2020 Sep 14; 1. Disponible en https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/mtct-hiv-cuba/es/

17. Colectivo de autores. Medicina General Integral. Tercera edición. Vol.4, Principales afecciones en los contextos familiar y social. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. 1327-1335.

18. Infomed. 2020. Por un futuro sin hepatitis; actualizado 2020 julio 20; citado 2020 Sep 14; 1. Disponible en https://instituciones.sld.cu/upp/2020/07/28/por-un-futuro-sin-hepatitis/

19. BioCubaFarma. 2020. UMELISA SARS-CoV-2-IgG; actualizado 2020 julio 20; citado 2020 Sep 14; 1. Disponible en https://www.biocubafarma.cu/productos/producto.php?ID=9

20. CECMED. 2020. UMELISA SARS-COV-2-IGG; actualizado 2020 mayo; citado 2020 Sep 14; 1. Disponible en https://www.cecmed.cu/covid-19/aprobaciones/umelisa-sars-cov-2-igg

21. Pinto VL, Sharma S. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) [Updated 2020 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482178/

22. 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