



CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19

Therapeutic alternatives for the management of COVID-19

Jairo Jesús Gómez Tejeda¹  , Ronny Alejandro Dieguez Guach¹ ,
Manuel Ramón Pérez Abreu^{2,3} 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Holguín, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

³Hospital Docente “Fermín Valdés Domínguez”, Servicio de Medicina Interna. Holguín, Cuba.

Cómo citar este artículo

Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(Supl.):e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328>

Recibido: 24 de abril del 2020.

Aprobado: 11 de mayo del 2020.

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es una pandemia causada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2); no existe hasta el momento tratamiento específico

completamente eficaz para esta enfermedad, pero el mundo está trabajando incesantemente para buscar una cura.

Objetivo: Describir las alternativas terapéuticas



de la COVID-19, según los mecanismos fisiopatológicos descritos hasta el momento.

Material y Método: Se realizó una revisión bibliográfica a partir de un total de 31 referencias bibliográficas. Se revisaron artículos, en idioma inglés y español, en revistas nacionales e internacionales en bases de datos como Pubmed/Medline, y Elsevier. Se analizó la calidad, fiabilidad y validez de los artículos seleccionados para realizar una adecuada revisión.

Desarrollo: La aparición de la COVID-19 ha causado revuelo internacional por la necesidad de encontrar tratamientos efectivos. Debido a que es una enfermedad frecuentemente autolimitada, se vuelve difícil probar si una estrategia terapéutica es eficaz o la enfermedad ha seguido su curso. Las fases del ciclo de vida viral del SARS-COV proporcionan los objetivos

potenciales para la terapia con medicamentos, como son: los inhibidores de la fusión de membrana de la envoltura viral, inhibidores de la proteasa similar a la 3-quimotripsina, inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, inhibidores de la entrada y endocitosis y otros medicamentos con alguna función inmunomoduladora.

Conclusiones: La pandemia actual representa un desafío para la comunidad médica internacional. Aunque no hay tratamiento específico recomendado, se utilizan diversos medicamentos con cierta efectividad como la hidroxicloroquina, azitromicina, kaletra y el remdesivir con sus respectivas combinaciones.

Palabras claves: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, tratamiento, función inmunomoduladora.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), so far there is no fully effective specific treatment for this disease, but worldwide effort is incessant in the search for a cure.

Objective: To describe the therapeutic alternatives for COVID-19 according to the pathophysiological mechanisms described up until now.

Material and Method: A bibliographic review was made from a total of 31 bibliographic references. Articles, in English and Spanish, from national and international journals were searched over on-line databases such as

Pubmed/Medline and Elsevier. The quality, reliability and validity of the selected articles were analyzed to carry out an adequate review.

Development: The appearance of COVID-19 has caused an international stir due to the need to find effective treatments. Because it is a frequently self-limited disease, it becomes difficult to prove whether a therapeutic strategy is effective or the disease has run its course. The SARS-CoV viral life cycle phases provide potential targets for drug therapy, such as: viral envelope membrane fusion inhibitors, 3-chymotrypsin-like protease inhibitors, virus RNA-dependent RNA polymerase, endocytosis and entry inhibitors, and other medications with some immunomodulatory function.



Conclusions: The current pandemic represents a challenge for the international medical community. Although there is no specific recommended treatment, various drugs are used with some effectiveness such as

hydroxychloroquine, azithromycin, kaletra and remdesivir with their respective combinations.

Key words: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, treatment.

INTRODUCCIÓN

La pandemia actual por la nueva enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), el cual es un virus envuelto de ARN monocatenario positivo, representa un peligro para el cual se han aunado esfuerzos con el objetivo de encontrar un tratamiento efectivo.⁽¹⁾

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, reportaron un conglomerado de 27 casos de Síndrome Respiratorio Agudo de etiología desconocida entre personas vinculadas a un mercado de productos marinos.⁽¹⁾

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas informaron que un nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2) fue identificado como la posible etiología y descartado el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS-CoV), Influenza, Influenza Aviar, Adenovirus y otras infecciones respiratorias virales o bacterianas comunes.^(1,2)

Rápidamente se reportaron casos en otros países de Asia, Europa y de modo progresivo en otras regiones del mundo. Fue catalogada por la Organización Mundial de la Salud, el 30 de enero de 2020, como una emergencia de salud mundial. En febrero de 2020, se denominó al nuevo virus

SARS –CoV-2- y el 11 de marzo de 2020, la COVID-19 fue considerada como una pandemia.⁽³⁾

Esta pandemia está evolucionando de forma rápida, de tal manera que cada día surgen nuevos datos sobre el número de enfermos y casos fatales. Hasta la fecha del 17 de mayo de 2020 se reportaron 185 países con casos positivos de la COVID-19, con 4 597 894 casos confirmados y 311 588 fallecidos para una letalidad de 6,78 %.^(2,4)

En la región de las Américas, se reportan 2 049 566 casos confirmados; 44,58 % es el total de los casos reportados en el mundo con 123 091 fallecidos hasta el 17 de mayo de 2020 para una letalidad de 6,01 %; los Estados Unidos de América es el país con mayor cantidad de casos reportados, pues sobrepasa 923 000 casos confirmados y 52 234 fallecidos.⁽⁴⁾

En Cuba, hasta el 17 de mayo de 2020 se reportaron 1 881 casos confirmados con la enfermedad para 79 fallecidos, 970 pacientes ingresados en vigilancia clínico-epidemiológica y otras 1 505 altas.⁽⁴⁾

La pandemia por la COVID-19 presenta un desafío sin precedentes dado el rápido ritmo de descubrimientos científicos y los datos clínicos generados a causa de la cantidad de personas infectadas rápidamente por el SARS-CoV-2.

La investigación para encontrar un tratamiento



eficaz comenzó en enero de 2020, pero es probable que no haya resultados hasta 2021, a pesar de las muchas vacunas en proceso de desarrollo.⁽¹⁾

El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades empezó a comprobar, a finales de enero, la eficacia de algunos tratamientos preexistentes contra la neumonía en pacientes con la COVID-19.⁽⁵⁾

Todos los países han creado sus propios protocolos de tratamiento y actuación ante esta enfermedad. En Cuba, se diseñó, en enero de 2020, el Plan Estratégico Nacional para el Enfrentamiento a la COVID-19, que se encuentra en constante actualización e involucra a todos los

Organismos de la Administración Central del Estado, Empresas, Sector No Estatal y población en general.⁽³⁾

Actualmente no existe un tratamiento específico para la COVID-19 que haya demostrado altas tasas de efectividad; sin embargo, según la fisiopatología descrita hasta la fecha de este virus y experiencias anteriores en los brotes de SARS-COV y MERS-COV, se pueden utilizar medicamentos que intervengan directamente sobre las fases de replicación viral, por lo que se plantea como **objetivo** describir las alternativas terapéuticas de la COVID-19, según los mecanismos fisiopatológicos descritos hasta el momento

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica donde se consultaron fuentes de información disponibles desde el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios *web* de la Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Se recuperaron artículos de revistas nacionales e internacionales en bases de datos como *Pubmed/Medline, Elsevier, JAMA* y otras revistas en acceso abierto.

Se utilizaron como motores de búsqueda *Google Scholar, Ciencia Science y NCBI*.

Se consideró, como criterio de selección, aquella literatura recientemente publicada en correspondencia con lo novedoso de esta

enfermedad y materiales que estuvieran en idioma inglés y español; de 57 bibliografías consultadas, se excluyeron 18, debido a ser duplicados y 8, por solamente estar accesible los resúmenes de la investigación, resultó un total de 31 referencias bibliográficas utilizadas.

Se aplicaron estrategias de búsqueda, utilizando los descriptores de la ciencia de la salud "coronavirus", "nuevo coronavirus", "COVID-19", "SARS-CoV-2", "tratamiento", "fármacos" y sus equivalentes en inglés.

Se analizó la calidad, fiabilidad y validez metodológica de los artículos seleccionados para realizar una adecuada revisión

DESARROLLO

La aparición del SARS-CoV-2 ha supuesto el comienzo de la mayor de las campañas de

prevención de infección contra virus desarrollada en la historia de la humanidad. País tras país,



territorio tras territorio, el virus va avanzando y obligando a adoptar medidas tan extremas como el aislamiento social.

Dado que estamos frente a un virus emergente, hasta el momento es escasa la información que

se tiene en forma específica sobre el mecanismo de patogenia que presenta SARS-CoV-2. Por lo tanto, en su mayoría, los datos que existen a nivel mundial se basan en la similitud del mismo con SARS-CoV.⁽¹⁾ (Figura).

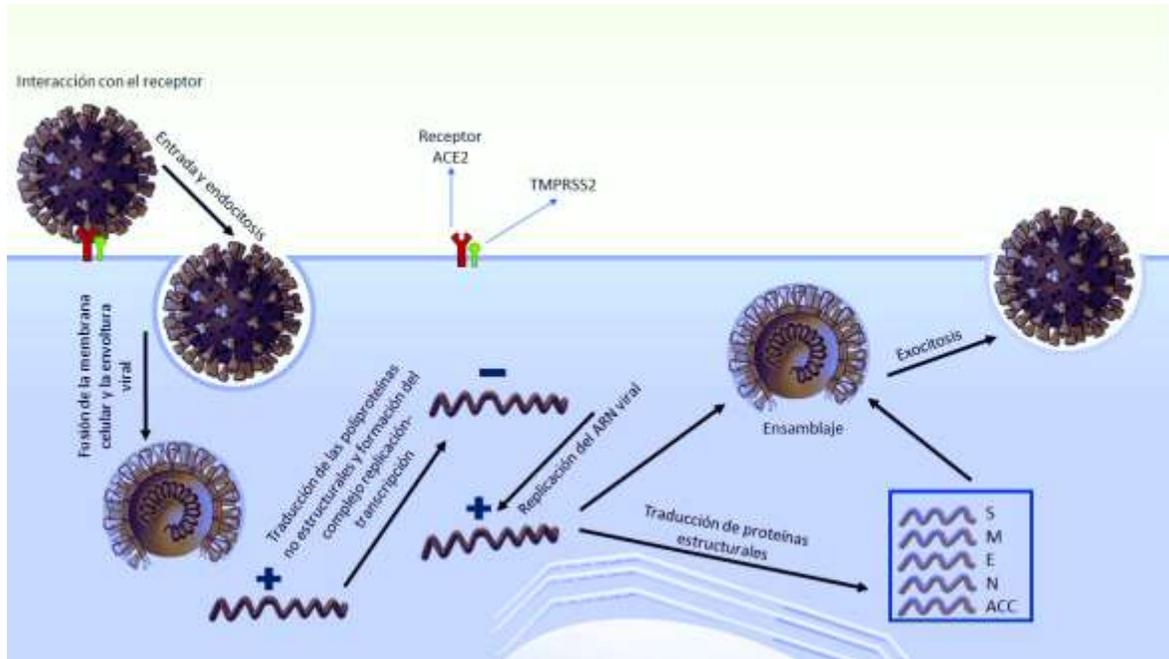


Figura 1. Ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2.

El ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2 aporta objetivos potenciales para desarrollar un tratamiento efectivo contra la enfermedad. Es un virus ARN monocatenario que comienza su ciclo a través de la proteína estructural viral de espiga (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), luego una serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la célula huésped facilita la entrada celular tras la unión del receptor mediante un mecanismo de endocitosis.^(6,7)

El próximo paso del ciclo viral es la fusión de la membrana de la vacuola endocitada con la

envoltura viral, que logra la entrada de la nucleocápside al citoplasma. Una vez la nucleocápside se encuentra en el citoplasma, proteasas celulares como la alfa-ketoamida degradan la cápside y el ARN viral queda libre en el citoplasma. Posteriormente, al ser un genoma de ARN en sentido positivo, la maquinaria celular traduce directamente a poliproteínas, procesadas por la proteasa similar a la 3-quimotripsina y se forma el complejo de replicación y transcripción.^(7,8)

En la siguiente etapa del ciclo de replicación viral, se sintetiza por medio de la ARN polimerasa



dependiente de ARN viral la hebra complementaria de ARN pre-genómico en sentido negativo que servirá como molde para sintetizar el genoma viral en sentido positivo.^(6,7) Además, en el complejo de replicación-transcripción, se sintetiza una serie de ARN subgenómicos en sentido positivo más pequeños, que traducirá luego las proteínas virales; estas se irán expresando en la membrana del retículo endoplasmático y se usará esta membrana para ensamblar la envoltura viral, donde se introducirá el material genético replicado, posteriormente mediante el complejo de Golgi será exocitada y durante una última fase de maduración, en las que intervienen todas las proteasas virales, los componentes se acoplarán y el virus estará listo para continuar su ciclo de replicación.⁽⁷⁾

Estudios muestran la posible inhibición del receptor ECA2, mediante el uso de la Cloroquina/Hidroxiclороquina, pues interfiere con su glicosilación terminal; por lo que este fármaco podría actuar en varios pasos del ciclo de replicación viral del SARS-COV-2.^(6,7)

Inhibidor de la fusión de membrana de la envoltura viral

El Umifenovir (también conocido como Arbidol) es un agente antiviral prometedor con un mecanismo de acción efectivo en casi todas las etapas del ciclo de replicación viral de distintos tipos de virus, pero no ha sido confirmada su eficacia en coronavirus. Aunque se deben realizar estudios con mayores muestras para garantizar la utilidad de la monoterapia con Arbidol, los primeros estudios sugieren efectividad contra el SARS-CoV-2, y aparentemente efectos beneficiosos sobre los pacientes; hay que

continuar identificando dosis adecuada y presencia de reacciones adversas que no permitan su administración.^(7,8)

Inhibidores de la TMPRSS2

También existen medicamentos capaces de inhibir la TMPRSS2, como son:

Camostat y Nafamostat (Mesilato) son inhibidores de proteasas. Inhiben la tripsina ($K_i=1\text{nM}$) y diversas proteasas inflamatorias, incluidas la plasmina, calicreína y trombina. El Camostat inhibe la incorporación del Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y la glucoproteína de la superficie SARS-CoV-2 en partículas pseudotipadas del virus de la estomatitis vesicular (VSV) en células vero, células Calu-3 y células epiteliales pulmonares humanas primarias cuando es administrado a una concentración de $10\ \mu\text{M}$. Reduce el número de equivalentes genómicos de SARSCoV-2, un marcador de infección, en las células Calu-3. También inhibe la función del canal de sodio en células epiteliales respiratorias humanas ($\text{IC}_{50} = 50\ \text{nM}$) y mejora el aclaramiento mucociliar.^(7,9)

Hasta ahora, no existen ensayos clínicos para demostrar su efectividad contra la COVID-19, pero de acuerdo con su mecanismo de acción antes descrito y experiencia en el tratamiento de SARS-COV podría tener un potencial prometedor.⁽⁹⁾

Inhibidores de la entrada y endocitosis

Los medicamentos utilizados para interferir en esta etapa son Cloroquina e Hidroxiclороquina.⁽¹⁰⁾

La Cloroquina y su derivado Hidroxiclороquina se han usado tradicionalmente para el tratamiento de la malaria y ciertas enfermedades autoinmunes; sin embargo, los medicamentos



tienen posible actividad contra SARS-CoV 1 y SARS-CoV 2 *in vitro* y en la práctica clínica, respectivamente. Un estudio realizado en 2005, encontró que la capacidad de la Cloroquina para elevar el pH endosómico y, por tanto, inhibir los pasos dependientes del pH en el proceso de replicación viral, fue eficaz para mitigar la propagación de la infección a otras células huésped.^(7,11)

En febrero de 2020, se demostró que ambos medicamentos reducen efectivamente la enfermedad de la COVID-19, pero un estudio adicional concluyó que la Hidroxicloroquina era más potente que la Cloroquina y tenía un perfil de seguridad más tolerable y seguro en la neumonía por la COVID-19, al mejorar los hallazgos de las imágenes pulmonares, promover una conversión negativa al virus y acortar el curso de la enfermedad.^(11,12)

La Hidroxicloroquina y la Cloroquina tienen numerosos efectos secundarios potencialmente graves como retinopatía, hipoglucemia, arritmias y cardiomiopatía. Ambas drogas tienen interacciones extensas con varios medicamentos, lo que afecta la dosis terapéutica y la mitigación de la enfermedad.^(12,13)

Gautret P, *et al.* mostraron en su estudio que la Hidroxicloroquina es eficaz para eliminar el transporte nasofaríngeo viral de SARS-CoV-2 con la COVID-19 en solo 3 a 6 días, en la mayoría de los pacientes. Se observó una diferencia significativa entre los pacientes tratados con Hidroxicloroquina y los controles que comenzaron incluso el día 3, después de la inclusión.⁽¹⁴⁾

En Cuba, la Cloroquina forma parte del protocolo

contra la COVID-19, utilizado en menores de 17 años a razón de 250 mg dos veces al día por 10 días. En mayores de 17 años, con 50 o más kilogramos de peso, se utilizan dosis de 500 mg dos veces al día por 10 días. En personas de menos de 50 kg, se emplea esa dosis los dos primeros días y luego 500 mg una vez al día, los siguientes ocho días.⁽⁴⁾

Sin embargo, un estudio de modelación farmacocinética con base fisiológica recomendó que el régimen de dosificación óptimo para la Hidroxicloroquina en el tratamiento con la COVID-19 sea una dosis de carga de 400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 200 mg dos veces diarias. Se necesitan más estudios para delinear la dosis óptima para la COVID-19.⁽¹⁵⁾

Los autores están de acuerdo con el uso de la Hidroxicloroquina y Cloroquina, a pesar de no contar en el país con la primera, se integra en el protocolo de actuación la Cloroquina. Debido a la experiencia adquirida en el centro hospitalario donde labora uno de los autores, apoyamos el uso de la Cloroquina, pues se ha utilizado de manera satisfactoria y ha dado resultados efectivos junto a otros medicamentos, teniendo siempre en cuenta las contraindicaciones para su uso y las posibles reacciones adversas.

Se están realizando estudios para desarrollar medicamentos capaces de interferir en esta fase, pero hasta la fecha no ha surgido ningún resultado concluyente.⁽¹⁶⁾

Inhibidores 3-quimotripsina como la proteasa

En esta etapa actúan los medicamentos antivirales inhibidores de esta enzima, como son: lopinavir/ritonavir y el darunavir.^(16,17)

Kaletra es un medicamento de combinación que



se utiliza en dosis fija para el tratamiento y la prevención del VIH/SIDA. Combina lopinavir con una dosis baja de ritonavir. Es un agente de combinación oral aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA), y se demostró actividad *in vitro* contra otros nuevos coronavirus mediante la inhibición de la proteasa similar a la 3-quimotripsina.^(7,18)

La justificación del uso se basa en que los estudios *in vitro* y en modelos animales muestran actividad potencial para el SARS-CoV y MERS-CoV; debido a que el lopinavir y ritonavir pueden unirse a M pro, una enzima clave para replicación de coronavirus, lo que sugiere que puede suprimir la actividad del mismo.^(18,19,20)

Los primeros informes de lopinavir / ritonavir para el tratamiento de COVID-19 son en su mayoría informes de casos y pequeños estudios de cohorte retrospectivos, no aleatorizados, lo que dificulta determinar el efecto del tratamiento directo de lopinavir / ritonavir.^(18,19)

Según estudios clínicos retrospectivos observacionales realizados sobre el uso de lopinavir / ritonavir para el tratamiento de SARS, se demostró que el momento de la administración durante la fase de replicación viral pico temprana (7-10 días iniciales) parece ser importante porque el inicio tardío de la terapia con lopinavir / ritonavir no tuvo efecto en los resultados clínicos.^(18,20)

Los autores opinan que, aunque un inicio tardío del tratamiento puede explicar parcialmente cierta ineficacia de la kaletra para el tratamiento de COVID-19, todavía no se puede establecer con seguridad si se trata de una terapia específica o ineficaz debido a que los ensayos clínicos

aleatorizados (ECA) adicionales de lopinavir / ritonavir están en curso. Pero los datos y experiencias actuales en el centro de atención médica y la mejoría clínica de los pacientes, sugieren un papel efectivo para este medicamento en el tratamiento con COVID-19.

El régimen de dosificación de kaletra más utilizado y estudiado para el tratamiento con COVID-19, según estándares internacionales, es de 400 mg / 100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días. En Cuba el protocolo se basa en las experiencias internacionales, como China, donde se utiliza por un periodo de 30 días.^(3,20)

Dadas las importantes interacciones farmacológicas y las posibles reacciones adversas a los medicamentos, los autores sugieren la necesidad de una revisión cuidadosa de los medicamentos concomitantes y el monitoreo si se usa este medicamento. Debido a que sus efectos adversos pueden ser exacerbados por la terapia combinada o infección viral.

Inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral

Los medicamentos antivirales inhibidores de esta enzima, actualmente bajo estudio en su efectividad contra la COVID-19, son Ribavirina, Favipiravir y Redemsevir.^(17,21,22)

La Ribavirina es un análogo de guanina, su actividad contra otros nuevos coronavirus lo hace candidato para el tratamiento de la COVID-19; sin embargo, su actividad *in vitro* contra SARS-CoV fue limitada y requirió altas concentraciones para inhibir la replicación viral, requirió dosis altas y terapia combinada. Los estudios clínicos para el tratamiento de SARS revelaron resultados no concluyentes, pues se demostraron posibles



daños debido a efectos adversos, incluida la toxicidad hematológica y hepática. La Ribavirina causa toxicidad hematológica grave dependiente de la dosis. Las altas dosis utilizadas en los ensayos de SARS resultaron en anemia hemolítica en más de 60% de los pacientes.^(7,18,23)

Favipiravir, anteriormente conocido como T-705, es un profármaco de un nucleótido de purina, es un antiviral de amplio espectro con actividad *in vitro* contra virus ARN. La mayoría de los datos preclínicos de Favipiravir se deriva de su actividad de influenza y ébola; sin embargo, el agente también demostró una amplia actividad contra otros virus de ARN.^(7,18,23)

Los autores opinan que debido a los pocos y nada concluyentes datos sobre eficacia, de Ribavirina y Favipiravir para el MERS y SARS, y la alta toxicidad que se ha registrado, no deben ser usados para el tratamiento de la COVID-19, sino enfocarse en otras terapias que resulten más efectivas y con menos consecuencias negativas para los pacientes.

Remdesivir, anteriormente conocido como GS-5734, es un profármaco monofosfato que sufre metabolismo a un análogo activo de nucleósido trifosfato de C-adenosina. Es un antiviral de amplio espectro con actividad *in vitro* contra Coronavirus, compite con la adenosina-trifosfato por la incorporación viral recién formada. Una vez incorporado al ARN viral en posición i, RDV-TP termina la síntesis de ARN en la posición i + 3. Porque RDV-TP no causa la terminación inmediata de la cadena, el medicamento parece evadir la corrección de pruebas mediante la exoribonucleasa viral (enzima que escinde los inhibidores análogos de nucleótidos).^(7,24,25)

En ensayos preclínicos, Remdesivir ha demostrado una actividad significativa contra Coronavirus y una alta barrera genética a la resistencia. Datos *in vitro* encontrados reflejan que el Remdesivir ejerce una potente actividad antiviral contra un caso confirmado de SARS-CoV-2.^(17,26)

La seguridad y la farmacocinética de Remdesivir se evaluaron en ensayos clínicos de fase 1 de dosis única y dosis múltiples y demostró una farmacocinética lineal dentro de este rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas. La dosis actual bajo investigación es una dosis de carga única de 200 mg, seguida de una infusión diaria de 100 mg. No se deben hacer ajustes hepáticos o renales en este momento, y no se recomienda el inicio en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml / min.^(7,25,26)

Varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia de Remdesivir en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se están llevando a cabo actualmente. Uno de ellos es por la Universidad de Chicago en los Estados Unidos donde el especialista a cargo, en conferencia de prensa, hizo referencias a la capacidad de este fármaco para curar los síntomas de los pacientes en menos de una semana; a pesar de esto todavía se continúan ejecutando estos ensayos en otras instituciones.^(18,25)

Ahora han surgido incertidumbres sobre los posibles efectos adversos como náuseas, vómitos, hemorragia rectal y toxicidad hepática. A pesar de su potencia *in vitro* alentadoramente alta contra SARS-CoV-2 y el éxito clínico en el tratamiento de la COVID-19, se han registrado



efectos secundarios como inflamación de hígado, sudoraciones, malestares y presión arterial baja, además del poco conocimiento que se tiene sobre su eficacia y seguridad, por lo que se mantiene excluido del protocolo cubano.

Los autores opinan que, debido a la actual pandemia, se deberían usar todos los medicamentos disponibles aun cuando no se ha comprobado totalmente su seguridad, pero sí sus beneficios. Proponemos incluir en el protocolo cubano el Remdesivir por sus alentadores resultados, y menos efectos adversos que otros medicamentos, aun cuando se utiliza la Cloroquina antes que la hidroxiclороquina, que posee efectos adversos que atentan contra la salud del paciente.

Se utilizan además otros medicamentos inmunomoduladores que, aunque no interfieren en el ciclo de replicación viral, facilitan la recuperación y disminuyen la incidencia de complicaciones en pacientes con la COVID-19.⁽²⁷⁾

Azitromicina

La Azitromicina es un macrólido antibacteriano que permite prevenir la sobreinfección bacteriana y tiene propiedades inmunomoduladoras como la regulación de las respuestas inflamatorias, la reducción de la quimiotaxis de neutrófilos polimorfos nucleares (PMN) al tejido pulmonar mediante la inhibición de las citocinas (IL-8), inhibición de la hipersecreción de moco y la aceleración de la apoptosis de neutrófilos.^(7,14)

También se ha encontrado que la Cloroquina tiene algunos efectos inmunomoduladores a través de la supresión de la liberación del factor de necrosis tumoral y la IL-6, lo que puede ayudar

a prevenir la tormenta de citoquinas que conduce al rápido deterioro de los pacientes con la COVID-19.^(14,27,28)

En un ensayo clínico no aleatorio al comparar el efecto del tratamiento con hidroxiclороquina como un fármaco único y el efecto de la Hidroxiclороquina y Azitromicina en combinación, para prevenir la sobreinfección bacteriana en 6 pacientes, los datos preliminares muestran un potencial beneficio como terapia complementaria. En el día 6, todos los pacientes tratados con la combinación (Hidroxiclороquina y Azitromicina) se curaron virológicamente en comparación con 57,1% de los pacientes tratado con solo Hidroxiclороquina.⁽¹⁴⁾

En consecuencia, los autores opinan que el régimen de Hidroxiclороquina en combinación con Azitromicina podría ser una alternativa efectiva en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2, y así lo demuestra su presencia en el protocolo cubano.

Interferones

Interferón quiere decir que interfiere en la multiplicación viral. Es un compuesto natural cuya función va dirigida a crear un mecanismo de inhibición en el primer nivel de respuesta del organismo, se divide en tres tipos: beta, alpha (que agrupa un amplio número de estos) y el gamma. Los interferones α y $-\beta$ han sido estudiados para Coronavirus, demostrado en este último la actividad frente al MERS. Cuando se le administra el interferón a un individuo, actúa de inmediato, y si no, le genera mecanismos que le faciliten el anticuerpo. Si se logra mantener en sangre adecuadamente, por lo



general se obtiene un nivel de respuesta muy efectivo ante los virus.^(7,27)

En el protocolo cubano se utiliza el Interferón alfa-2b como terapia preventiva en los centros de atención a sospechosos (bulbo diluido en 2 ml y administrar 1ml diario en cada fosa nasal, por 14 días), en hospitales, como terapia combinada en pacientes no ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (3 millones de unidades, por vía intramuscular, 3 veces a la semana, durante 4 semanas), y en UCI (3 millones de unidades, por vía intramuscular, en días alternos, por un mes).^(4,7)

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

En un estudio realizado, por Tang *et al*,⁽¹⁷⁾ con datos de 183 pacientes, se hace referencia a que en 71,4 % de los no sobrevivientes, y en 0,6 % de los sobrevivientes, se cumplen los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para coagulación vascular diseminada (CID). Este hallazgo solo se confirmó a nivel de laboratorio, pues el estudio no menciona que existiera sangrado indicador de una CID manifiesta.^(28,29)

Los pacientes que presentan infección viral tienen riesgo de desarrollar sepsis asociada con disfunción orgánica. La sepsis está bien establecida como una de las causas de CID, pues cuando los monocitos y las células endoteliales se activan comienzan a liberar citoquinas después de la lesión, con expresión del factor tisular y factor von Willebrand.^(28,30)

La circulación libre de trombina, no controlada por los anticoagulantes naturales, puede activar las plaquetas y estimular la fibrinólisis. Según el estudio, en las últimas etapas de la neumonía por

el nuevo Coronavirus, los niveles de marcadores de fibrina (dímero D y FDP) se elevaron moderada o notablemente en todas las muertes, lo que sugirió una activación de la coagulación y una condición secundaria de hiperfibrinólisis en estos pacientes.^(7,23,30)

Debido a esto, la COVID-19 está causando trastorno de la coagulación, por lo que se recomienda la utilización de manera profiláctica de la Enoxaparina, la cual se aplica según la presencia o no de factores mayores de trombosis, el aclaramiento de creatinina y el peso del paciente.⁽³¹⁾

Se considerarán factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con la COVID-19, las formas graves con las siguientes alteraciones: proteína C reactiva >150 mg/L, dímero D >1500 ng/mL, ferritina >1000 ng/mL, linfocitopenia <800x10⁶/L, IL-6 >40 pg/mL y dímero-D >3000 ng/ml. Además, antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa y antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial. Trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, gestación y terapia hormonal sustitutiva.^(30,32)

La dosis profiláctica de Enoxaparina para pacientes sin factores mayores de riesgo trombótico, con un aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min con peso menor de 80 Kg, 80 a 100 Kg y mayor de 100 Kg se utiliza a dosis de 40 mg/24h sc, 60mg/24h, y 40mg/12h, respectivamente.^(30,33)

Los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min con peso menor de 80 Kg y mayores de 80 se utiliza dosis de 20 mg/24h sc y 40 mg/24h sc respectivamente.^(30,33)



Los pacientes con factores mayores de riesgo trombótico y aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min se utiliza la Enoxaparina en dosis de 1mg / Kg / 24h s.c. y en los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min la dosis es de 0.5 mg /Kg / 24h s.c.^(30,33)

Vacunas

Distintas entidades están trabajando en encontrar vacunas contra el Coronavirus. Una vacuna, basada en vectores de adenovirus, es desarrollada por un equipo de investigación en China; fue la primera en ser aprobada para el ensayo clínico. La primera fase de las pruebas clínicas se completó a finales de marzo, y la segunda comenzó el 12 de abril. Se trata de la

primera vacuna contra la COVID-19 a nivel mundial que ha entrado en la segunda etapa de ensayos clínicos, según la Organización Mundial de la Salud.^(30,31)

Tomando el adenovirus defectuoso modificado como el vector, la vacuna porta el gen de proteína de espiga del Coronavirus, la proteína de superficie principal usada por el virus para unirse a un receptor para invadir células, para que el cuerpo del sujeto produzca la memoria inmunológica de la proteína. La segunda fase reclutará a 500 voluntarios e introducirá un grupo de control que recibirá placebo para evaluar mejor la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna.⁽³¹⁾

CONCLUSIONES

La pandemia actual representa un desafío para la comunidad médica internacional por la necesidad de encontrar un tratamiento específico contra SARS-CoV-2. Aunque no hay tratamiento específico recomendado, se utilizan diversos medicamentos que han demostrado

cierta efectividad en dependencia de la fase del ciclo viral en que actúen, después de una revisión exhaustiva acerca de estos fármacos, los autores recomiendan prestar mayor atención a la Hidroxicloroquina, Azitromicina, Kaletra y Remdesivir, con sus respectivas combinaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Diéguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [Citado 25/04/2020];19(2):e_3254. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
2. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. Ginebra: World Health Organization;2020 [Citado 17/04/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/clinical->

[management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](#)

3. Ministerio de Salud Pública. Protocolo Nacional MINSAP vs COVID-19. La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 10/04/2020]. Disponible en: <https://www.salud.msp.gob.cu>
4. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Actualización epidemiológica. Nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2020 [Citado 17/04/2020]. Disponible en:



<https://temas.sld.cu/coronavirus/2020/01/28/nuevo-coronavirus-2019-ncov-actualizacion>

5. Chih Cheng L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 Mar [Citado 17/04/2020];55(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>

6. X. Li. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* [Internet]. 2020 [Citado 17/05/2020];10(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>

7. Sanders J, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* [Internet]. 2020 April [Citado 17/04/2020];323:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>

8. Zhu Z, Lu Z, Xu T. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 [Citado 18/04/2020]; 21:5. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>

9. Bittmann S, Luchter E, Moschüring Alieva E, Villalon G, Weissenstein A. COVID 19: Camostat and The Role of Serine Protease Entry Inhibitor TMPRSS2. *J Regen Biol Med* [Internet]. 2020 [Citado 22/04/20];2(2):1-2. Disponible en:

[https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-385X-2\(2\)-020](https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-385X-2(2)-020)

10. Harapan H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 2020 Abr [Citado 17/05/2020];13:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>

11. Gendrot M, Javelle E, Le Dault E, Clerc A, Savini H, Pradines B. Chloroquine as prophylactic agent against COVID-19?. *Int J of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 [Citado 16/04/2020];55:[aprox. 1 p.].

Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105980>

12. Cortegiani G, Ingoglia MI. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2020 Mar [Citado 20/04/2020];55:[aprox. 3 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

13. Fantini J, Di Scala CI. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 Apr [Citado 17/04/2020];55:[aprox. 2 p.].

Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105960>

14. Gautret P, Lagier JC, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar [Citado 17/04/2020];55:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

15. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar [Citado 17/04/2020];55:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>

16. Coutard B. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furinlike cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research* [Internet]. 2020 Apr [Citado 17/05/2020];176:[aprox. 3 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>

17. Tang T. Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development. *Antiviral Research* [Internet]. 2020 Apr [Citado 17/04/2020];2020(176):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>



18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* [Internet]. 2020 [Citado 17/04/2020];14(1):58-60. Disponible en: <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
19. Choy K T. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research* [Internet]. 2020 [Citado 17/04/2020];178(104):786. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>
20. Cao B, Wang Y, Wen D. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Citado 18/04/2020];382:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
21. Jean SS. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 2020 Abr [Citado 17/04/2020];51:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>
22. Rismanbaf A. Potential Treatments for COVID-19; a Narrative Literature Review. *Arch Acad Emerg Med* [Internet]. 2020 [Citado 18/04/2020];8(1):e29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7085862/>
23. Mehta N, Mazer Amirshahi M, Alkindi N. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *Am J Emergency Medicine* [Internet]. 2020 [Citado 17/04/2020];38:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.035>
24. Zhai P, Ding Y, Wu X. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 Mar [Citado 17/04/2020]; 55(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
25. Department of Mechanical and Manufacturing Engineering. Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review: Drugs for the Treatment Process of COVID-19. *J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2020 [Citado 20/04/2020];23(1):58-4. Disponible en: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/31002>
26. Guangdi L. De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2020 [Citado 17/04/2020];19:149-50. Disponible en: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-020-00016-0/d41573-020-00016-0.pdf>
27. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 [Citado 17/04/2020];55:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105982>
28. Carlos WG, Cruz CSD, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Critic Care Med* [Internet]. 2020 [Citado 16/04/2020];201(4):7-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7>
29. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnóstica y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). *CorSalud* [Internet]. 2020 [Citado 14/05/2020];12(1):60-3. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615>
30. Cepero Llauger K, Pardo Ramírez I, Gómez León M. Respuesta inmunitaria y trombótica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la neumonía por SARS-CoV-2. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2020 [Citado 14/05/2020];10(2):[aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/782>



31. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 [Citado 17/04/2020];395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)

32. Wu C, Liu Y, Yang Y. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*

[Internet]. 2020 Feb [Citado 17/04/2020];10:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>

33. Calvo C. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV2. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2020 [Citado 16/04/2020];30(20):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de Autoría

JJGT: búsqueda bibliográfica sobre la fisiopatología de la COVID-19 y ciclo viral del SARS-CoV-2.

RADG: búsqueda bibliográfica sobre epidemiología, alterativas terapéuticas y vacunas relacionada con la COVID-19.

MRPA: búsqueda bibliográfica sobre los antecedentes y situación internacional y nacional de la COVID-19.

Todos los autores participaron en la búsqueda bibliográfica, así como en la redacción científica, corrección y aprobación de la versión final del manuscrito.

