

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.02>

Cómo citar:

Astorga González, B., & Dupotey Varela, N.M. (2022). Protocolos de tratamiento a la COVID-19: aproximación desde una perspectiva farmacoterapéutica. *Orange Journal*, 4(7), 16-32. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.02>

## Protocolos de tratamiento a la COVID-19: aproximación desde una perspectiva farmacoterapéutica

### Treatment protocols for COVID-19: an approach from a pharmacotherapeutic perspective

Recibido: 22 de febrero de 2022      Aceptado: 15 de junio de 2022

Escrito por:

**Beatriz Astorga González<sup>6</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-9165-8032>

**Niurka M. Dupotey Varela<sup>7</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-8264-5512>

#### Resumen

La introducción de los protocolos y guías de actuación clínica en los contextos sanitarios ha jugado un papel esencial en el combate a la COVID-19. Es por ello que el presente trabajo muestra los resultados derivados de una revisión narrativa realizada para describir el diseño e implementación de protocolos para el tratamiento a la COVID-19 en diferentes contextos sanitarios, desde el análisis de criterios farmacoterapéuticos. La metodología de Zillmer de 2018 fue utilizada, estableciéndose criterios para la inclusión de las publicaciones. De acuerdo con este criterio fueron identificadas 48 publicaciones, entre las que se incluyeron publicaciones originales, ensayos clínicos, estudios de revisión, descriptivos y de intervención. Se analizaron las intervenciones farmacológicas realizadas por cinco protocolos correspondientes a la Organización Mundial de la Salud (OMS), Brasil, Estados Unidos, China y Cuba. Las guías de la OMS y Estados Unidos realizaron recomendaciones a favor del uso de corticosteroides sistémicos y anticuerpos monoclonales y no recomendaron el uso de hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y remdesivir (solo en el caso de la OMS) basados en los resultados de los ensayos RECOVERY, REMAP-CAP y SOLIDARITY. China y Cuba recomiendan el uso de la cloroquina, lopinavir/ritonavir y los interferones. Cuba recomienda el uso de anticuerpos monoclonales entre los que resaltan nuevos productos que evidencian el avance de su investigación biotecnológica. Por su parte el protocolo de Brasil abarca limitadas recomendaciones entre las que se encuentra evitar el uso de corticosteroides sistémicos. La generalidad de medicamentos utilizados para el tratamiento de la COVID-19 carecen de evidencia científica suficiente que respalde su uso y actualmente se encuentran en fase de investigación, por lo que los protocolos están sujetos a cambios conforme avanzan dichas investigaciones. Sin embargo, la información científica disponible y basada en la evidencia, ha contribuido a la toma de decisiones farmacoterapéuticas para el enfrentamiento a la pandemia en los países.

**Palabras clave:** COVID-19, efectividad, eficacia, protocolos, seguridad.

#### Abstract

The introduction of clinical action protocols and guidelines in health contexts has played an essential role in the fight against COVID-19. That is why the present work shows the results derived from a narrative

<sup>6</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Cuba.

<sup>7</sup> Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Titular. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Cuba.



review carried out to describe the design and implementation of protocols for the treatment of COVID-19 in different health contexts, from the analysis of pharmacotherapeutic criteria. The 2018 Zillmer methodology was used, establishing criteria for the inclusion of publications. According to the criteria 48 publications were identified, including original publications, clinical trials, review, descriptive and intervention studies. The pharmacological interventions carried out by five protocols corresponding to the World Health Organization (WHO), Brazil, the United States, China and Cuba were analyzed. The WHO and US guidelines made recommendations in favor of the use of systemic and monoclonal corticosteroids and did not recommend the use of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and remdesivir (WHO only) based on the results of the RECOVERY trials. REMAP-CAP and SOLIDARITY. China and Cuba recommend the use of chloroquine, lopinavir/ritonavir, and interferons. Cuba recommends the use of monoclonal assays, among which new products that show the progress of its biotechnological research stand out. For its part, the Brazilian protocol includes limited recommendations, including avoiding the use of systemic corticosteroids. The generality of medicines used for the treatment of COVID-19 lack sufficient scientific evidence to support their use and are currently in the research phase, so the protocols are subject to change as these investigations progress. However, the scientific information available and based on evidence has contributed to making pharmacotherapeutic decisions to confront the pandemic in the countries.

**Keywords:** Covid-19, effectiveness, efficiency, protocols, security.

## Introducción

Los coronavirus son un grupo de virus ARN altamente diversos de la familia Coronaviridae que causan enfermedades en humanos y animales. Existen dos coronavirus de origen zoonótico que afectan a los humanos: el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV) y el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Gorbalenya et al., 2020) En enero de 2020 se identificado como coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2) al patógeno responsable de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, China, (She et al., 2020). El virus presenta una elevada tasa de transmisibilidad en humanos y su amplia extensión a nivel internacional ha conducido a una importante crisis epidemiológica, con implicaciones sociales y económicas de gran impacto en los sistemas sanitarios y los países. (Singhal et al., 2020)

Con la aparición de la pandemia, los organismos internacionales sanitarios, los gobiernos, sistemas de salud y el liderazgo científico han priorizado la investigación e implementación de protocolos o guías clínicas para el enfrentamiento a la COVID-19, que aún en medio del desafío impuesto por una enfermedad desconocida, han dotado al entorno asistencial internacional de pautas de actuación que basadas en la evidencia disponible han posibilitado la atención a pacientes sospechosos y confirmados. (NIH, 2021; Liang, 2020; WHO, 2021)

Cuba, con un sistema de salud único y sólidamente establecido, desarrolló un plan nacional de enfrentamiento a la COVID-19, mucho antes de la aparición de los primeros casos, lo que ha permitido planificar estrategias clínicas y epidemiológicas con un componente intersectorial e interdisciplinario, centrado en la atención y seguimiento a los pacientes sospechosos y afectados por el virus, logrando una baja incidencia de mortalidad en comparación a otros países. Hasta la actualidad se han desarrollado siete variantes de protocolos en el país (MINSAP, 2021) cuya aplicación y actualización ha propiciado la obtención de experiencias y nuevos conocimientos sobre esta enfermedad, aún en estudio en todo el mundo. (Venero-Fernández et al., 2021)

Hoy los mayores desafíos desde el punto de vista clínico, de los protocolos implementados, están en salvar las vidas de los pacientes, prevenir y/o manejar las complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, es indispensable prestar especial atención al uso de los medicamentos implicados en estos tratamientos para la obtención del máximo beneficio, en términos de efectividad y seguridad, a partir de la atención a las características individuales de cada paciente (Tritany, 2020). Es por ello, que si bien la introducción de los protocolos y guías de actuación clínica en los contextos sanitarios, han venido a jugar un papel esencial en el combate a la COVID-19, constituye una necesidad la utilización racional de la farmacoterapia



seleccionada en la implementación de estas pautas de tratamiento, para la obtención de impactos en la calidad de vida de los pacientes, la eficiencia en las intervenciones de salud para contrarrestar la pandemia y por tanto, la sostenibilidad de los sistemas sanitarios (Prado-Mel, 2020).

A partir de las consideraciones realizadas al respecto, el presente trabajo tiene como *Objetivo: Describir el diseño e implementación de propuestas de protocolos para el tratamiento a la COVID-19 en diferentes contextos sanitarios, desde el análisis de criterios farmacoterapéuticos.*

## Metodología

### Características generales de la investigación

El presente trabajo constituye una investigación en sistemas y servicios de salud, con características de una *revisión narrativa* (Zillmer, 2018), que profundiza en el diseño e implementación de las propuestas de protocolos de tratamiento a la COVID-19, aplicadas en la práctica asistencial internacional y en Cuba, según criterios farmacoterapéuticos de análisis.

### Metodología de la revisión

La revisión se realizó considerando los siguientes criterios:

#### Criterios de inclusión:

- *Tipo de documentos y ámbito de referencia:* protocolos o guías de actuación clínica publicados para el tratamiento a la COVID-19 (emitidos por organismos internacionales, sociedades científicas y grupos de investigación) y artículos científicos relacionados a experiencias de implementación, en los países de mayor incidencia de la enfermedad y Cuba.
- *Tipo de publicación:* Publicaciones de revisión, originales y comunicaciones cortas
- *Tipos de estudios:* ensayos clínicos, estudios observacionales descriptivos, analíticos, de intervención u otros de interés relacionados a la evaluación de la implementación de los protocolos de tratamiento.
- *Idiomas:* español, inglés, portugués
- *Intervalo de tiempo:* Publicados a partir de diciembre 2019 hasta la actualidad.

**Criterios de exclusión:** aquellos referentes relativos a información de publicidad, periodísticos y no relacionados al ámbito asistencial internacional.

#### Estrategia para la búsqueda:

Se realizó la búsqueda y revisión de publicaciones soportadas en el Google Académico, complementando con las Bases PUBMED y SCIELO. Se utilizaron las palabras claves: *treatment guidelines - protocolos de tratamiento - protocolos de tratamiento*, las que se corresponden a los descriptores en salud según las bases Medical Subject Headings (MeSH) y/o Descriptores de Ciencia en la Salud (DeCS) (MeSH, 2021) (DeCS, 2017). La búsqueda fue realizada según la siguiente combinación de los descriptores: *treatment guidelines AND COVID-19 OR SARS-CoV-2; protocolos de tratamiento AND COVID-19 OR SARS-CoV-2; protocolos de tratamiento AND COVID-19 OR SARS-CoV-2.*

#### Análisis de la información

Una vez extraídas y seleccionadas las publicaciones se realizó una minuciosa revisión, procediéndose a la discriminación de la información en dos ejes temáticos fundamentales:

1. Descripción del diseño de los protocolos o guías clínicas de actuación utilizados para el tratamiento a la COVID-19 en los contextos sanitarios. Estructura e información basada en evidencia científica. Medicamentos implicados. Principales aportes de las pautas de tratamiento, similitudes y diferencias.



2. Análisis de los reportes relacionados a las experiencias e impactos de implementación de los protocolos, según criterios de eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento en pacientes con COVID-19.

*Reportes de eficacia:* se analizaron los aportes relacionados a la realización de ensayos preclínicos y clínicos para evaluar la eficacia de nuevas alternativas terapéuticas, en la implementación de los protocolos.

*Reportes de efectividad:* se analizaron los aportes relacionados a la efectividad en el control a la enfermedad, prevención y manejo de sus complicaciones con los medicamentos incluidos en los protocolos, en condiciones habituales de la actividad asistencial.

*Reportes de seguridad:* relativos a la notificación de riesgos asociados a la utilización de medicamentos incluidos en los protocolos o guías clínicas y su aparición en los pacientes tratados.

## Marco Teórico

### Una mirada a la patogénesis del SARS-CoV-2. Mecanismos de penetración.

El conocimiento de la patogénesis y mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de la COVID-19, ha resultado imprescindible con el fin de establecer el tratamiento adecuado, en los diferentes sistemas de salud. Debido a la extensa transmisión del SARS-CoV-2 a nivel mundial, las mutaciones recurrentes pudieran indicar una evolución convergente para la adaptación en humanos y podrían implicar una modificación del tratamiento. (Samudrala et al. 2020)

Los hallazgos científicos indican que el virus penetra por las vías aéreas superiores, estableciéndose en los pulmones, colonizando también el tracto digestivo y otros órganos. El receptor principal del coronavirus lo constituye la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Sin embargo, se presume que el virus también se une a dos lectinas de tipo C expresadas en células dendríticas (DC-SIGN y LSIGN) y el receptor DPP4. Existen receptores ECA2 en el miocardio, riñones, hígado y sistema nervioso central, lo que explica el importante alcance orgánico de la enfermedad y la aparición de marcados signos, síntomas y complicaciones asociadas en los pacientes con enfermedades crónicas. El receptor DPP4 por su parte se localiza en células epiteliales del riñón, del intestino delgado, del hígado, páncreas y de la próstata, así como en leucocitos activados (Hoffmann et al., 2020). La proteína S, a través de sus tres dominios de unión al receptor (RBD), interactúa con la enzima convertidora de angiotensina humana como receptor de entrada, por esta razón, la proteína S representa un objetivo interesante para la producción racional de vacunas o anticuerpos terapéuticos que previenen la infección. (Valdez-Cruz et al., 2021).

Durante la fase aguda de la enfermedad se liberan de citoquinas y quimiocinas, las cuales resultan responsables del efecto patogénico. La acumulación de estos mediadores desencadena lo que se conoce como "tormenta de citoquinas". (Mehta et al., 2020)

## Resultados y Discusión

### Descripción del diseño de los protocolos o guías clínicas de actuación analizados para el tratamiento a la COVID-19 en los contextos sanitarios

A nivel internacional se han establecido protocolos de manejo para enfrentar la enfermedad producida por el nuevo coronavirus con el fin de establecer pautas generales y el tratamiento más eficaz y seguro para esta enfermedad. De manera general, los protocolos o guías clínicas revisados incluyen el tratamiento farmacológico según la severidad de la enfermedad, su uso en poblaciones especiales y enfermedades crónicas, el manejo de los síntomas y el control de la infección.

La revisión realizada, levantó un total de 48 publicaciones, 10 protocolos o guías (incluyendo las 6 versiones del protocolo cubano), 34 publicaciones originales, 8 comunicaciones cortas, 16 ensayos clínicos, 7 estudios de revisión, 11 estudios descriptivos y 6 estudios de intervención.



A continuación, se muestra una caracterización general de las guías o protocolos de tratamiento revisados, siguiendo la estrategia de búsqueda diseñada, con sus correspondientes recomendaciones y sistema empleado para ello. (Tabla 1)

**Tabla 1.**  
*Características generales de las guías y protocolos evaluados.*

Nombre completo de la guía o protocolo	País	Organización	Medicamentos recomendados	Sistema de formulación de recomendaciones
<i>Therapeutics and COVID-19: living guideline.</i>	–	Organización Mundial de la Salud	-corticosteroides -inhibidores IL-6 (tocilizumab y sarilumab)	GRADE*
<i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines</i>	Estados Unidos	National Institute of Health	-remdesivir -dexametasona -anticuerpos monoclonales anti-SARSCoV-2 (bamlanivimab y casirivimab/imdevimab)	GRADE*
<i>Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment</i>	China	The First Afiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine	-lopinavir/ritonavir -fosfato de cloroquina -interferones -darunavir/cobicistat -metilprednisolona	No menciona
<i>Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)</i>	Brasil	Ministério da Saúde	-antimicrobianos empíricos	No menciona
Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19	Cuba	Ministerio de Salud Pública	-cloroquina -lopinavir/ritonavir -dexametasona -metilprednisolona -interferón alfa 2b -jusvinza -itolizumab	No menciona

\***GRADE:** sistema de clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones.<sup>83</sup>

En relación al organismo sanitario internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el contexto COVID-19, ha propuesto a los sistemas de salud de los países, numerosas recomendaciones para la prevención, control y seguimiento del estado de la pandemia. De igual forma, orientó hacia la necesidad de promover la actualización permanente de los tratamientos empleados y su monitorización a través de los ensayos clínicos para aprobar su eficacia y seguridad en los países.

En relación a los protocolos propuestos en los países con mayor incidencia de COVID-19 (Statista, 2021), se destaca la guía terapéutica emitida por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos (NIH, 2021). Esta guía proporcionó información actualizada para el manejo óptimo de esta enfermedad; dirigida hacia proveedores de atención médica, pacientes y expertos en políticas de salud, la que incluyó valoraciones de artículos científicos y pruebas clínicas realizadas a nivel mundial. Adicionalmente, esta guía aportó las dosis aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el uso de medicamentos en ensayos clínicos e información con respecto al uso de vitaminas y suplementos en pacientes con la enfermedad.

Por otro lado, la Universidad de Zhejiang, en China publicó el manual de prevención y tratamiento de la COVID-19 (Liang, 2021) a inicios de la pandemia, el cual compartió las experiencias adquiridas en el primer hospital afiliado a esta institución y fueron incluidas recomendaciones para el manejo psicosocial de la enfermedad y la terapia de rehabilitación. Además, se incorporó un acápite dedicado a las recomendaciones para el manejo de los cuidados en enfermería.

En Brasil, el protocolo de tratamiento del nuevo coronavirus (Brasil Mdsd, 2020) emitido por las autoridades sanitarias de este país, estableció pautas generales para el manejo clínico de esta enfermedad,

con recomendaciones para la administración de antimicrobianos empíricos en el tratamiento a los patógenos (sin especificaciones) que podrían causar Síndrome Respiratorio Agudo (SARS, por sus siglas en inglés). Cuba ha presentado diversas actualizaciones del Protocolo de Actuación Nacional para COVID -19 (MINSAP, 2021). Las principales modificaciones estuvieron relacionadas a cambios en la gestión epidemiológica, el manejo de los pacientes de alto riesgo, la vigilancia intensiva y a la administración de medicamentos innovadores. Estos protocolos incluyen además medicamentos propios, representantes de los logros de la biotecnología cubana, que incluyó el desarrollo de cinco candidatos vacunales, el uso de interferones y anticuerpos monoclonales. (MINSAP, 2021).

En relación a las propuestas farmacológicas recomendadas en los protocolos revisados, la Tabla II destaca los grupos farmacológicos y representantes más utilizados (ver leyenda de colores según la frecuencia de recomendación).

**Tabla 2.**  
*Propuestas farmacológicas según guía o protocolo revisado.*

Intervenciones Farmacológicas	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines	Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment	Therapeutics and COVID-19: living guideline.	Protocolo de Tratamiento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)	Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19
<b>Antivirales</b>					
remdesivir	2		2		
cloroquina	4	4	4		4
hidroxicloroquina	2		2		
lopinavir/ritonavir	4	4	4		4
darunavir/cobicistat		3			
umifenovir		2	2		
favipiravir		3			
oseltamivir				2	2
<b>Antiparasitarios</b>					
ivermectina	2		2		
<b>Antibacterianos</b>					
azitromicina	3		3		3
<b>Inmunoglobulinas específicas contra SARS-CoV-2</b>	3				
<b>Inmunoglobulinas no específicas contra SARS-CoV-2</b>	3				
<b>Inmunomoduladores</b>					
jusvinza					3
<b>Anticuerpos monoclonales</b>	3		3		3
<b>Inhibidores de kinasas</b>	3				
<b>Interferones</b>	4	4	4		4
<b>Corticoesteroides</b>	5	5	5	5	5
<b>Terapia con plasma de convalecientes</b>	4	4	4		4
<b>Anticoagulantes</b>					
heparina de bajo peso molecular					3

**Leyenda:**

- 1 recomendación
- 4 recomendaciones
- 2 recomendaciones
- 3 recomendaciones
- 5 recomendaciones



Como se observa, en los protocolos prevalece la recomendación al uso de los corticoesteroides, seguida de la terapia con plasma, los interferones, la cloroquina y la combinación de lopinavir/ritonavir. Entre los menos recomendados se encuentran algunos antivirales, la heparina, los inhibidores de kinasas y las inmunoglobulinas específicas y no específicas contra el SARS-CoV-2, siendo estas últimas mencionadas únicamente en el protocolo del NIH y actualmente evaluadas en ensayos clínicos por esta institución.

La descripción de los aportes más relevantes de las guías y protocolos de tratamiento y su relación con los hallazgos encontrados en los ensayos clínicos realizados, se detalla a continuación.

Las aclaraciones de la OMS con respecto a los tratamientos para la COVID-19 (WHO, 2021), incluyen una fuerte recomendación para corticoesteroides sistémicos en pacientes con COVID-19 en estadios grave y crítico; una recomendación del tipo condicional contra el uso del remdesivir en pacientes hospitalizados; una fuerte recomendación contra la hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir en pacientes de cualquier gravedad y una recomendación contra ivermectina en pacientes de cualquier gravedad, a excepción de un ensayo clínico.

La actualización de esta guía (WHO, 2021), publicada el 6 de julio del 2021, se inició en respuesta a la publicación de los estudios de los ensayos RECOVERY (RECOVERY Collaborative Group, 2021) y REMAP-CAP (REMAP-CAP Investigators, 2021). En esta se incluyó una fuerte recomendación a favor de utilizar bloqueadores del receptor de interleucina 6 (IL-6) como tocilizumab o sarilumab en pacientes con COVID-19 en estado grave o crítico.

Por su parte, China y Cuba recomiendan el uso de medicamentos con acción antiviral e inmunomoduladora como la cloroquina, lopinavir/ritonavir y los interferones, siendo estas las guías con mayor similitud en cuanto a las recomendaciones de tratamiento. No obstante, Cuba y la OMS recomiendan el uso anticuerpos monoclonales: itolizumab y tocilizumab o sarilumab respectivamente (Liang, 2021; MINSAP, 2021).

El protocolo de Brasil recomendó evitar el uso de corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento del SARS, no obstante, propuso el uso de vasopresores, hidrocortisona o prednisolona en caso de choque séptico. El material de consulta, no incluyó propuestas de esquemas terapéuticos ni información relacionada a los posibles riesgos asociados a la utilización de los medicamentos empleados. A pesar de las pocas recomendaciones de este protocolo las instituciones de salud de Brasil utilizan medicamentos como la heparina, omeprazol, hidroxicloroquina, ceftriaxona, azitromicina, oseltamivir, ivermectina y metilprednisolona para el tratamiento de la COVID-19. (Da Costa Braúna, 2021)

Las guías terapéuticas de la OMS y del NIH elaboraron sus recomendaciones siguiendo los estándares para el desarrollo de guías confiables utilizando el sistema GRADE, mientras las demás guías y protocolos consultados no refieren el proceso desarrollado para definir sus recomendaciones. Los medicamentos más recomendados fueron los corticoesteroides, en especial la dexametasona y la metilprednisolona con el objetivo de tratar la fase hiperinflamatoria de la enfermedad.

En general, los protocolos y guías terapéuticas intervienen en el uso de la cloroquina, lopinavir/ritonavir, interferones, corticoesteroides y plasma de convalecientes. Otros como las inmunoglobulinas, inhibidores de IL-1 y kinasas, antivirales (darunavir/cobicistat y favipiravir) y la heparina de bajo peso molecular, resultan menos debatidos en los protocolos revisados.

### **Experiencias e impactos de implementación de los protocolos, según criterios farmacoterapéuticos**

Las experiencias de implementación de los protocolos contra la COVID-19 en los referentes revisados, proporcionan información relevante relacionada a la eficacia, efectividad, y seguridad de los tratamientos propuestos, lo que constituye de gran utilidad para la evaluación y perfeccionamiento de las políticas terapéuticas y la toma de decisiones clínicas por los equipos interdisciplinarios.



### ***Ensayos preclínicos, clínicos y eficacia del tratamiento farmacológico utilizado***

Uno de los fármacos que llamó la atención a nivel mundial debido a su probada capacidad de inhibición de la replicación de virus pertenecientes a las familias de los flavivirus, retrovirus y coronavirus, fue la cloroquina junto a su análogo hidroxicloroquina; medicamentos utilizados para el tratamiento de la malaria y ciertas enfermedades autoinmunes. Datos experimentales demostraron que ambos medicamentos manifiestan actividad contra SARS-CoV-2 *in vitro*, lo cual puede deberse a su capacidad para elevar el pH endosómico, inhibiendo los pasos dependientes del pH durante el proceso de replicación viral. (Gendrot et al. 2020) Además, ambos medicamentos tienen efectos inmunomoduladores, lo cual aporta beneficios en el tratamiento de la COVID-19. (Liu et al., 2020)

El planteamiento de que la proteasa del SARS-CoV-2 resulta similar a la del VIH constituyó la premisa teórica para evaluar los tratamientos antirretrovirales frente el nuevo coronavirus. (Sanders et al., 2020) La asociación farmacológica lopinavir/ritonavir comúnmente conocido como Kaletra es un medicamento aprobado para el tratamiento del VIH. Se encontró que este medicamento ejerce un efecto antivírico sobre el virus SARS-CoV-2 *in vitro* y esto representó la justificación para tratar a los pacientes con COVID-19. (Dong et al., 2020)

Un ensayo clínico aleatorio, que incluyó a 199 pacientes para recibir la combinación y un tratamiento estándar, arrojó como resultados que los pacientes que fueron tratados con lopinavir/ritonavir no tuvieron un tiempo más corto para la mejoría clínica. La tasa de mortalidad resultó más baja, pero no estadísticamente significativa en comparación con el tratamiento estándar. Además, se detectaron efectos adversos en los pacientes tratados con la combinación como náuseas, vómitos y diarrea. (NIH, Clinical Trials, 2020)

Otro de los fármacos antivirales propuestos en protocolos internacionales revisados fue el remdesivir, un análogo de nucleósido aún en fases de desarrollo, con actividad *in vitro* contra múltiples virus del tipo ARN. Su evaluación en estudios preclínicos contra el SARS-CoV-2 sugirió que este fármaco podría jugar un papel terapéutico en la COVID-19. (Li et al., 2020). Posteriormente fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos hospitalizados. (Food and Drug Administration, Remdesivir, 2020)

El remdesivir fue probado en el ensayo de tratamiento adaptativo COVID-19 (ACTT-1), un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo patrocinado por el NIH. En pacientes con COVID-19 grave, remdesivir redujo el tiempo de recuperación clínica. Por otro lado, no se observó ningún beneficio asociado al uso de este medicamento en pacientes con COVID-19 leve o moderado. (NIH, Clinical Trials, 2021)

Un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en China evaluó la aplicación del remdesivir en pacientes con COVID-19 grave. En el mismo se reporta que no hubo diferencia en el tiempo en cuanto a la mejoría clínica, la mortalidad a los 28 días o la tasa de eliminación del SARS-CoV-2 entre los pacientes tratados con remdesivir y los tratados con placebo. (NIH, Clinical Trials, 2021) Uno de los tratamientos más eficaces enfocados en accionar la respuesta inmunológica a la COVID-19 lo constituyen los interferones (IFN). (Zhao et al., 2020) Antes de la pandemia por el nuevo coronavirus los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  habían sido estudiados para varios tipos de coronavirus, resultando el interferón  $\beta$  activo frente al Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). (Zhao et al., 2020)

Estudios de una combinación de IFN de tipo I e IFN- $\gamma$  han demostrado una inhibición sinérgica de la replicación del virus SARS-CoV *in vitro*. (Scagnolari et al., 2004) Por lo que resulta posible que la terapia combinada de IFN y otros medicamentos antivirales pueda inhibir significativamente la replicación del virus SARS-CoV-2 y modulares variables clínicas relacionadas con la respuesta inmunitaria, con resultado positivo en términos de resolución de la infección viral.

Los corticoesteroides fueron el principal agente inmunomodulador utilizado para el tratamiento clínico del Síndrome Respiratorio Agudo, sin embargo, se han informado tanto beneficios como malos resultados con



respecto a su uso. (Chun Yam et al., 2007) La fase pulmonar de la COVID-19 se caracteriza por una inflamación pulmonar persistente y la respuesta hiperinflamatoria incontrolada da como resultado un síndrome de disfunción multiorgánica con alto riesgo de mortalidad, por lo que se plantea el uso de estos fármacos para evitar el progreso de la enfermedad. (Cano et al. 2021) No obstante, el papel terapéutico de los corticoesteroides en la COVID-19 actualmente resulta controversial.

Las manifestaciones de la COVID-19 se encuentran principalmente relacionadas con un brote de citocinas de las células inmunitarias, semejante a una condición autoinflamatoria. La citoquina IL-6 parece jugar un papel fundamental, por lo tanto, fármacos biológicos anti-IL-6 como el tocilizumab, sarilumab y siltuximab se han utilizado para tratar esta enfermedad. (Cantini et al., 2020) La Comisión de Salud Nacional de China incluyó al tocilizumab dentro de las recomendaciones del 7mo. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía por Coronavirus. (Mehta et al., 2020) Actualmente, la guía de tratamiento de la OMS recomienda a favor del uso de los bloqueadores del receptor de IL-6 tocilizumab y sarilumab en pacientes con COVID-19 en estado severo y crítico. (WHO, 2021)

Por su parte, Cuba desarrolló el anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab. La caracterización *in vitro* de su mecanismo de acción reveló que el fármaco reduce la expresión de proteínas intracelulares implicadas en la activación además de inhibir la proliferación de células T. Estos resultados propiciaron la inclusión de este fármaco en el protocolo cubano para ser utilizado en pacientes de alto riesgo con COVID-19 con marcadores de respuesta inflamatoria, contribuyendo a evitar la hiperinflamación desencadenada por la tormenta de citoquinas. (MINSAP, Protocolo ver 1.6, 2021). Para pacientes con hiperinflamación el protocolo cubano propone además al péptido sintético inmunomodulador jusvinza, también conocido como CIGB 258 (CECMED, 2020).

Durante los brotes del SARS-CoV-1 y el MERS la alta mortalidad y la ausencia de terapias efectivas llevaron al uso de suero convaleciente. (Casadevall et al., 2004) Se ha demostrado que el plasma de convalecientes contribuye a prevenir complicaciones inflamatorias en pacientes con COVID-19 en estadios leves o moderados tales como la tormenta de citoquinas. No obstante, se presume que dicho tratamiento podría ser más efectivo en la prevención de la enfermedad que durante su tratamiento. (Casadevall et al., 2020)

### ***Efectividad del tratamiento farmacológico utilizado***

En relación a la efectividad de los tratamientos, existen controversias, por ejemplo, acerca del uso de la cloroquina y su análogo hidroxicloroquina en la COVID-19. Un macroestudio observacional publicado en mayo del 2020 por la revista "The Lancet", incluyó 96 032 pacientes hospitalizados por COVID-19, medicados con cloroquina o hidroxicloroquina posterior a las 48 horas del diagnóstico. (Mehra et al., 2020) En consecuencia, tres días después Francia eliminó de sus protocolos el tratamiento con hidroxicloroquina y la OMS suspendió los ensayos clínicos que evaluaban su efectividad. (Ciapponi et al., 2020) Posteriormente la OMS decidió reanudar dichos ensayos, pero el 17 de junio del 2020, los detuvo debido a la evidencia arrojada del ensayo SOLIDARITY, los datos del ensayo French Discovery y el ensayo RECOVERY del Reino Unido. (NIH, Clinical Trials 2020)

El ensayo de evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY) realizado en 176 hospitales del Reino Unido incluyó la evaluación del tratamiento con hidroxicloroquina. Este ensayo concluyó que la hidroxicloroquina no mostró una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad 28 días después de su uso continuado. (Vaden et al., 2020)

Actualmente la última versión de la guía de la OMS recomienda no administrar hidroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de COVID-19 a pacientes con cualquier gravedad de la enfermedad. El resumen de la evidencia para esta recomendación se basó en 30 ensayos y 10 921 participantes para los cuales la NMA (National Medical Association) proporcionó marcos relacionados de sujetos para resultados importantes en los pacientes. (WHO, 2021) De igual forma el panel de la guía del NIH no recomienda el uso de cloroquina o hidroxicloroquina con o sin azitromicina para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados y el uso de cloroquina en dosis altas. (NIH, 2020)



No obstante consensos de expertos de China e Italia recomiendan el uso de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina. (Ciapponi et al., 2020) En Brasil, en particular los discursos del gobierno federal, defienden la supuesta eficacia de la droga. (Caponi et al., 2021) El protocolo cubano también mantiene el uso de la cloroquina en pacientes confirmados y en cuidados intensivos, sin embargo, recomienda no asociar la cloroquina con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, como la azitromicina. (MINSAP, 2021)

El lopinavir/ritonavir es uno de los tratamientos más utilizados para la COVID-19 a nivel mundial. Sin embargo, el NIH declara que los ensayos clínicos que evalúan su efectividad en el tratamiento de COVID-19 presentan problemas metodológicos entre los que se incluyen la utilización de muestra pequeños y la falta de doble ciego. (NIH, 2021) Por su parte la OMS recomienda no administrar lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19 en pacientes con cualquier gravedad de la enfermedad. La evidencia se basó en 7 ensayos con 7429 participantes y 1411 pacientes aleatorios incluidos en el ensayo SOLIDARITY. (WHO, 2021)

El remdesivir fue uno de los fármacos autorizados para uso de emergencia por la FDA, basado en su efectividad para reducir el tiempo de recuperación, la tasa de recuperación y la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 de moderada a grave. (Food and Drug Administration, Remdesivir, 2020). A pesar de que el remdesivir se ha incluido en las guías más recientes del NIH para el tratamiento de pacientes con COVID-19 con enfermedad en estado leve o moderado un panel de expertos de Canadá recomendó este medicamento solo en pacientes en estadios graves de la enfermedad. (Cantini et al., 2020)

El panel de la guía de tratamiento para la COVID-19 de la OMS sugirió no administrar este medicamento en adición de la terapia habitual, basado en 4 ensayos con 7333 participantes y los resultados de los 2570 pacientes incluidos en el ensayo SOLIDARITY, donde se concluye que el medicamento no mejora el estado clínico de los pacientes con COVID-19. (WHO, 2021)

Un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta comparó el uso de remdesivir durante 10 días o 5 días de remdesivir con la atención estándar en pacientes hospitalizados. Los pacientes que recibieron 5 días de remdesivir tuvieron probabilidades significativamente más altas de tener una mejor distribución del estado clínico el día 11 que aquellos que recibieron la atención estándar. (Spinner et al., 2020) Sin embargo, la diferencia entre los grupos fue de importancia clínica incierta.

Los interferones actualmente son ampliamente utilizados en protocolos internacionales y algunas guías de China recomiendan el uso del interferón alfa 2b para casos leves y graves. (Liang et al., 2020) Se plantea que el uso del interferón alfa en combinación con antivirales aumenta la efectividad. El uso del mismo en combinación con otros medicamentos, como el lopinavir/ritonavir, cloroquina, azitromicina, oseltamivir, ha demostrado validez clínica, donde la mejoría de los pacientes en el estudio ha sido evidente. (Herrera et al., 2020)

Recientemente, los estudios desarrollados en Cuba sugieren que la acción antiviral los interferones alfa 2b y el gamma (Heberferón) combinados resulta de dos a cinco veces superior que si se administra únicamente el interferón alfa 2b. En consecuencia, de estos resultados el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) desarrolló un ensayo clínico fase II para evaluar la efectividad y seguridad de los interferones en pacientes infectados con el SARS-CoV-2. (Trabajadores, 2020) Dicho estudio arrojó como resultado que esta combinación significativamente eliminó el virus al cuarto día de tratamiento en comparación con la administración solo de interferón alfa 2b. (Pereda et al., 2020)

La guía terapéutica emitida en enero del 2020 por el comité de expertos de la OMS identificó al interferón alfa 2b como un potencial antiviral para el tratamiento y la prevención de COVID-19 (WHO, 2020) Sin embargo, la última actualización de la guía de la OMS publicada en julio del 2021 no refiere información actualizada sobre el tratamiento con interferones en la COVID-19. (WHO, 2021) La última actualización del ensayo SOLIDARITY arrojó como resultado que el interferón posee efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la respiración mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados con COVID-19. (WHO SOLIDARITY Trial Consortium, 2021)



Con respecto al uso de los corticoides para tratar la COVID-19 la guía de la Universidad de Wuhan recomienda el uso de metilprednisolona en pacientes con progresión rápida de la enfermedad y manifestaciones graves. No obstante, aclara que el uso de estos resulta controversial debido a la evidencia de estudios realizados en SARS, donde el tratamiento influyó en el mejoramiento de los síntomas y progresión de la enfermedad, pero no en la estancia hospitalaria. (Wu et al., 2020) El 22 de junio del 2020 fue publicada una directriz de la OMS con respecto al uso de corticoesteroides y el 2 de septiembre se publica una guía para el manejo de estos medicamentos. Los corticoesteroides están incluidos en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS, fácilmente disponibles en todo el mundo a bajo costo, por lo que resultan una alternativa conveniente y asequible para la mayoría de países. (WHO, 2020)

La guía del NIH recomienda como primera línea de tratamiento la dexametasona y glucocorticoides alternativos como prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona. (NIH, 2020) Por otro lado el protocolo emitido por el ministerio de salud de Brasil recomienda no administrar corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento de la neumonía viral o el SARS fuera de los ensayos clínicos a menos que se indique lo contrario. No obstante, se recomienda el uso de la hidrocortisona o prednisolona en pacientes con shock persistente que requieran dosis crecientes de vasopresores. (Brasil Mdsd, 2020)

El protocolo cubano plantea que el criterio de uso de corticoides se determina según el estado del paciente y el criterio médico en la fase hiperinflamatoria. Este protocolo recomienda a la dexametasona como primera línea de tratamiento, la metilprednisolona como alternativa y la hidrocortisona para ser utilizada en caso de hiperglicemia. (MINSAP, 2021) Las recomendaciones establecidas en el protocolo cubano concuerdan parcialmente con lo establecido en la mayoría de protocolos revisados, en especial con las de la OMS.

Las recomendaciones de la OMS a favor del uso de corticoesteroides sistémicos para la COVID-19 y la guía del NIH sobre el uso de la dexametasona se basan en gran medida en datos del ensayo RECOVERY. Este ensayo comparó a los pacientes hospitalizados que recibieron hasta 10 días de dexametasona con los que recibieron la atención estándar. La mortalidad a los 28 días fue menor entre los pacientes que fueron aleatorizados para recibir dexametasona que entre los que recibieron el tratamiento estándar. Sin embargo, este beneficio se observó en pacientes que recibieron ventilación mecánica o requirieron oxígeno suplementario en el momento de la inscripción. (NIH, 2020)

En relación al tratamiento con anticuerpos monoclonales la OMS realizó una recomendación a favor de los bloqueadores del receptor de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) basada en la combinación de resultados de una revisión sistemática viva donde se agruparon datos de 30 ensayos controlados aleatorios (ECA) con 10 618 participantes, y datos de 27 ECA con 10 930 participantes. Como resultados de estos estudios se demostró que los bloqueadores del receptor de IL-6 redujeron la mortalidad, con un efecto absoluto de 16 muertes menos por cada 1000 pacientes. (WHO, 2021)

La combinación de anticuerpos monoclonales casirivimab/imdevimab fue incluida en septiembre del 2020 en el ensayo RECOVERY del Reino Unido, siendo la primera terapia diseñada específicamente contra el SARS-CoV-2 que está siendo evaluada en este ensayo. Actualmente se está estudiando en dos ensayos clínicos de fase II/III para el tratamiento de COVID-19 y en un ensayo de fase III para la prevención de COVID-19 en contactos domésticos de personas infectadas. (Recovery Trial, 2020)

El anticuerpo humanizado itolizumab fue evaluado en un ensayo clínico abierto y multicéntrico de acceso expandido realizado en Cuba, en 19 pacientes confirmados con el SARS-CoV-2. Los pacientes tratados tuvieron una evolución clínica favorable, considerando su mal pronóstico, con una reducción del empeoramiento y la mortalidad de la enfermedad COVID-19. (Díaz et al., 2020) Cuba además autorizó para uso de emergencia al fármaco Jusvinza, a emplearse en el tratamiento de pacientes hospitalizados graves o críticos con COVID-19 asociados a un estado de hiperinflamación. Dicha autorización fue otorgada en base a las evidencias de un ensayo clínico fase I y un ensayo clínico fase II que respaldan la seguridad del uso del producto. (CECMED, 2020)



### ***Seguridad del tratamiento farmacológico utilizado***

En relación a la seguridad de los tratamientos utilizados, los estudios avalan que tanto la cloroquina, la hidroxicloroquina como la azitromicina pueden causar prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, por lo que la combinación de estos medicamentos puede inducir insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular. (Sato et al., 2020) La azitromicina además es un inhibidor del sistema enzimático del citocromo hepático P450 y puede incrementar los niveles séricos de otros medicamentos que se administren en conjunto. En caso de utilizarse esta combinación debe de monitorizarse el ritmo cardíaco durante la administración y adecuar las dosis a las características de cada paciente y a la presencia simultánea de otros medicamentos que puedan aumentar ese riesgo. (Sato et al., 2020)

En un estudio realizado en Brasil se demostró que los pacientes que recibieron el tratamiento con hidroxicloroquina presentaron mayor probabilidad de efectos adversos que aquellos que recibieron el tratamiento estándar. (Cavalcanti et al., 2020). Según una recopilación de ensayos clínicos realizada por el NIH de los Estados Unidos se han reportado informes sobre la existencia de eventos de muerte súbita en pacientes tratados con cloroquina y azitromicina, debido a arritmias ventriculares complejas tipo *torsades de pointes*, desencadenadas por la prolongación del intervalo QT. Otros informes señalan una alta prevalencia de complicaciones cardíacas (daño miocárdico, infarto, shock cardiogénico), así como disfunción multiorgánica. (Sato et al., 2020)

El ensayo clínico adaptativo europeo titulado: Ensayo de tratamientos para COVID-19 en adultos hospitalizados (DISCOVERY) indicó que, para los pacientes tratados con la combinación de cloroquina y azitromicina, las prolongaciones críticas corregidas del intervalo QT fueron más altas que para los pacientes tratados con el antibiótico solo. (Vanden et al., 2020) Por su parte los resultados del ensayo RECOVERY evidencian que pacientes del grupo con hidroxicloroquina experimentaron una estancia hospitalaria más prolongada. (RECOVERY Collaborative Group, 2020)

Lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con porfiria y se debe usar con precaución en pacientes con hemofilia, elevado riesgo cardiovascular y pancreatitis. (Ciao et al., 2020). Este medicamento provoca prolongación del intervalo QT del electrocardiograma por lo que no se recomienda asociar con fármacos que puedan provocar esta afectación. (NIH, 2020). Uno de los ensayos recopilados por el NIH de los Estados Unidos detectó efectos adversos como náuseas, vómitos y diarrea en los pacientes tratados con la combinación. (NIH, Clinical Trials, 2020)

El protocolo cubano recomienda el uso de lopinavir/ritonavir y cloroquina en pacientes confirmados y en cuidados intensivos. (MINSAP, 2021) Sin embargo, ambos medicamentos tienen efectos potencialmente severos sobre el aparato cardiovascular y su uso concomitante puede resultar en un aumento de la probabilidad de estas reacciones debido a un efecto sinérgico. Las interacciones medicamentosas con este medicamento a menudo se deben a la inhibición del citocromo P450, lo cual puede conllevar a incrementar los niveles plasmáticos de fármacos coadministrados y metabolizados por esta enzima. (Ciao et al., 2020). La seguridad y farmacocinética del remdesivir se han evaluado en ensayos clínicos de fase I de dosis única y dosis múltiples. Durante los ensayos el medicamento demostró una farmacocinética lineal dentro de este rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas (Li et al., 2020). Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos de interacción fármaco-fármaco de remdesivir. (NIH, 2020). Por su parte la guía de la OMS no recomienda el uso de este medicamento en pacientes hospitalizados con COVID-19. Estas recomendaciones se basan en la seguridad a largo plazo, efectos secundarios raros pero importantes y resultados informados por el paciente, como la carga de síntomas. (WHO, 2021)

Se han realizado estudios en Cuba donde se evalúa su efectividad y seguridad de los interferones en el tratamiento de la COVID-19, sin embargo, el tamaño de muestra empleado resulta pequeño y sus resultados necesitan ser evaluados con rigurosidad. (Pereda et al., 2020) Las reacciones adversas reportadas en estos estudios fueron: fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias, astenia, alergia, prurito, pérdida de peso, trombocitopenia y leucopenia. En el caso del HeberFERON, las principales reacciones observadas resultan reversibles y dependientes de la dosis, similares a las presentadas por los interferones alfa y gamma, pero de menor intensidad. (MINSAP, 2021)



En cuanto al uso de los corticoides, su uso prolongado y la administración en dosis elevadas ha sido asociado con la aparición de efectos adversos, incluyendo infecciones oportunistas. (Choi et al., 2020) La guía de la OMS recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos como la dexametasona o la hidrocortisona en pacientes con COVID-19 grave o crítico. (WHO Corticosteroids, 2020) Sin embargo, los miembros del panel que votaron por una recomendación condicional argumentaron que los ensayos que evalúan los corticoesteroides sistémicos para COVID-19 reportaron información limitada con respecto al daño potencial. (WHO, 2021)

Los anticuerpos monoclonales bamlanivimab y la combinación casirivimab/imdevimab recientemente desarrollados por empresas farmacéuticas de los Estados Unidos precisan en la evaluación de seguridad antes de poder ser introducidos al mercado con fines comerciales. El perfil de seguridad de bamlanivimab ha sido evaluado en el ensayo BLAZE-1, el cual arrojó que en las tres dosis fue similar al del placebo. (Chen et al., 2020)

Según las estadísticas del NIH, entre 850 participantes en ensayos en curso que han recibido bamlanivimab, se ha informado de una reacción de anafilaxia y una reacción grave relacionada con la infusión, debido a esto se interrumpieron las perfusiones de bamlanivimab y, con el tratamiento, ambos acontecimientos fueron resueltos. (NIH, 2021) En cuanto al uso del casirivimab/imdevimab, según los resultados del ensayo realizado en instituciones de salud de los Estados Unidos, se han reportado eventos adversos graves, clasificados como eventos adversos de grado 3 o 4. Entre estos efectos se notifican: neumonía, hiperglucemia, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal y disnea. (Regeneron, 2020)

El anticuerpo monoclonal cubano itolizumab presenta reacciones adversas de intensidad leve y moderada como: fiebre, escalofríos y cefalea, las cuales pueden presentarse en las primeras 24 horas de su administración. Sin embargo, al cabo de administraciones sucesivas del medicamento estos efectos tienden a reducirse, según establece el protocolo cubano. (MINSAP, 2021)

A pesar de la fuerte recomendación de la OMS a favor del uso de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la COVID-19 aún persisten una serie de dudas con respecto a su uso. En su mayoría relacionadas a la mortalidad a largo plazo y resultados funcionales en supervivientes de COVID-19, seguridad en términos de infecciones nosocomiales, datos en niños, embarazadas y personas inmunodeprimidas, la generación de inmunidad y el riesgo de una infección posterior. (Belletti et al., 2020) (Snow et al., 2021) De manera controversial el panel de recomendaciones del NIH no recomienda el uso de estos medicamentos para el tratamiento de COVID-19, excepto en un ensayo clínico. (NIH, 2020)

### **Limitaciones del estudio**

La presente investigación se centra en la evaluación exploratoria de la evidencia disponible relacionada a los protocolos de actuación para el tratamiento a la COVID -19, declarados por organismos sanitarios y los países con mayor incidencia de la enfermedad, por lo que la información analizada se restringe a los principales aportes en dichos contextos sanitarios; que si bien constituyen de referencia para otros escenarios de práctica asistencial, la inclusión de otros protocolos a nivel internacional (con sus particularidades inherentes a los sistemas de salud, poblaciones y utilización de medicamentos, etc.), podría ofrecer un mayor alcance al análisis realizado.

### **Conclusiones**

- La COVID-19 es una enfermedad muy reciente cuyos mecanismos de infección aún se encuentran en estudio y la generalidad de los medicamentos aprobados carecen de evidencia científica suficiente que respalde su utilización para tratar la enfermedad en los contextos sanitarios, por lo que los protocolos están sujetos a cambios conforme avanzan dichas investigaciones.
- A partir de la revisión realizada, se demuestra que aún cuando un gran número de medicamentos y terapias se encuentran en fase de investigación, la información científica acumulada y basada en la evidencia, ha contribuido de forma relevante, desde los reportes de eficacia, efectividad y seguridad de



la farmacoterapia, a la toma de decisiones farmacoterapéuticas en los equipos interdisciplinarios de salud y a los programas nacionales para el enfrentamiento a la pandemia en los países.

- Entre los principales aportes se destaca el desarrollo y la utilización de medicamentos, que en el contexto asistencial cubano, constituyen productos insignias de la biotecnología para el tratamiento a la enfermedad, sin embargo, se precisa de un mayor número de estudios clínicos y de intervención, que permitan evaluar la efectividad y seguridad de los esquemas terapéuticos utilizados para su uso racional.

### Referencias Bibliográficas

- Brasil Mdsd. (2020). Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>
- Cano, E. J., Fuentes, X. F., Campioli, C. C., O'Horo, J. C., Saleh, O. A., Odeyemi, Y., Yadav, H., & Temesgen, Z. (2021). Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: systematic review and meta-analysis. *Chest*, 159(3), 1019-1040. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220351072>
- Cantini, F., Goletti, D., Petrone, L., Fard, S. N., Niccoli, L., & Foti, R. (2020). Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID-19: a systematic review. *Drugs*, 1-18. <https://europepmc.org/article/MED/33068263>
- Caponi, S., Brzozowski, F. S., Hellmann, F., & Bittencourt, S. C. (2021). O uso político da cloroquina: COVID-19, negacionismo e neoliberalismo/The political use of chloroquine: COVID-19, denialism and neoliberalism. *Revista Brasileira de Sociologia-RBS*, 9(21), 78-102. <http://www.sbsociologia.com.br/rbsociologia/index.php/rbs/article/view/rbs.774>
- Casadevall, A., Dadachova, E., & Pirofski, L. A. (2004). Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*, 2(9), 695-703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15372080/>
- Casadevall, A., & Pirofski, L. A. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of clinical investigation*, 130(4), 1545-1548. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108922/>
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A. (2020). Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953>
- CECMED. Autorización de Uso de Emergencia (AUE) del producto Jusvinza. <https://www.cecmec.com/covid-19/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1>
- Choi, Y.J., Park, J.Y., Lee, H.S., Suh, J., Song, J.Y., Byun, M.K., Cho, J.H., Kim, H.J., Lee, J.H., Park, J.W., & Park, H.J. (2021). Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *European Respiratory Journal*, 57(3). DOI: 10.1183/13993003.02226-2020
- Chun Yam L.Y., Wing Lau A. C., Lin Lai F. Y., Shung E., Chan, J., & Wong, V. (2007). Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Journal of Infection*, 54(1), 28-39. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445306000090>
- Ciapponi, A. (2020). El escándalo de la cloroquina. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria, 23(3), e002073-e002073. <http://evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6862>
- da Costa Braúna, C., Araujo, P. M., Carvalho, R. D., de Medeiros, M. D., & Nunes, L. C. (2021). Farmacoecnomia aplicada ao tratamento medicamentoso para a COVID-19 em um hospital campanha. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(2). <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5971/4191>
- Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS. (2017). Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
- Díaz, Y., Ramos-Suzarte, M., Martín, Y., Calderón, N. A., Santiago, W., Viñet, O., La O, Y., Oyarzábal, J., Pérez, Y., Lorenzo, G., Cepeda, M., Saavedra, D., Mazorra, Z., Estevez, D., Lorenzo-Luaces, P., Valenzuela, C., Caballero, A., Leon, K., Crombet, T., & Hidalgo, C.J. (2020). Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19. *Gerontology*, 66(6), 553-561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105142/>





- Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 14(1), 58-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147628/>
- Food and Drug Administration. (2020). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab <https://www.fda.gov/media/143603/download>
- Food and Drug Administration. (2020). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. <https://www.fda.gov/media/143892/download>
- Food and Drug Administration (2020). Remdesivir (VEKLURY). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf).
- Gendrot, M., Javelle, E., Clerc, A., Savini, H., & Pradines, B. (2020). Chloroquine as a prophylactic agent against COVID-19? [https://www.researchgate.net/publication/340597303\\_Chloroquine\\_as\\_prophylactic\\_agent\\_against\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/340597303_Chloroquine_as_prophylactic_agent_against_COVID-19)
- Gorbalenya A. E., Baker S. C., Baric, R.S., Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L., Samborskiy, D.V., Sidorov, I.A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536. <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
- Herrera, D., & Gaus, D. (2020). Enfermedad por covid-19 o sars-cov-2: guía clínica y de manejo. *Práctica Familiar Rural*, 5(1). <https://practicafamiliar.org/index.php/pfr/article/view/146/188>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
- Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews Drug discovery*, 19(3), 149-150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127666/>
- Liang, T. (2020). Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Compiled According to Clinical Experience, 68. [https://www.ephi.gov.et/images/novel\\_coronavirus/Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment.pdf](https://www.ephi.gov.et/images/novel_coronavirus/Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment.pdf)
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249061/>
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)29311-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)29311-8/fulltext)
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
- MeSH. (2002). U.S: National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.1. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-1.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.2. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-2.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.3. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-3.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.4. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-4.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.5. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-5.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.6. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-6.pdf>
- NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. (2021) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>



- NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials. (2021) Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for COVID19: A Randomized Control Trial (THDMS-COVID19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>
- Pereda, R., González, D., Rivero, H. B., Rivero, J. C., Pérez, A., Lopez, L. D. R., ... & Nodarse, H. (2020). Therapeutic effectiveness of interferon alpha 2b treatment for COVID-19 patient recovery. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 40(12), 578-588. <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20109199>
- Pereda, R., González, D., Rivero, H. B., Rivero, J. C., Pérez, A., López, L. D. R., ... & Domínguez, R. E. (2020). Therapeutic effectiveness of interferon- $\alpha$ 2b against COVID-19: the cuban experience. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 40(9), 438-442. <https://instituciones.sld.cu/sci/files/2021/02/jir.2020.01241.pdf>
- Pinkovetskaia, I. (2019). Evaluación de la concentración del emprendimiento en las regiones de Rusia. *Revista Científica Del Amazonas*, 2(4), 18-26. Recuperado a partir de <https://revistadelamazonas.info/index.php/amazonas/article/view/19>
- Prado-Mel E. (2020). Uso racional de medicamentos durante la pandemia por COVID-19. *SANUM*, 4(3), 4-5. [https://revistacientificasanum.com/pdf/sanum\\_v4\\_n3\\_a0.pdf](https://revistacientificasanum.com/pdf/sanum_v4_n3_a0.pdf)
- RECOVERY Collaborative Group. (2020). Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2030-2040. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926>
- RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933206/>
- Recovery Trial. (2020). RECOVERY COVID-19 phase 3 trial to evaluate Regeneron's REGN-COV2 investigational antibody cocktail in the UK. <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-covid-19-phase-3-trial-to-evaluate-regeneron2019s-regn-cov2-investigational-antibody-cocktail-in-the-uk>
- REMAP-CAP Investigators. (2021). Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433>
- Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., ... & Alexander, A. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883, 173375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682788/>
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 323(18), 1824-1836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282022/>
- Scagnolari, C., Vicenzi, E., Bellomi, F., Stillitano, M. G., Pinna, D., Poli, G., Clementi, M., Dianzani, F., & Antonelli, G. (2004). Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. *Antivir Ther*, 9(6), 1003-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15651759/>
- She, J., Jiang, J., Ye, L., Hu, L., Bai, C., & Song, Y. (2020). 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clinical and translational medicine*, 9(1), 1-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078069/>
- Singhal, T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*, 87(4), 281-286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166607/>
- Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. (2021) Parte de cierre del día 10 de noviembre a las 12 de la noche. <https://salud.msp.gob.cu>
- Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., López, J. R. A., Cattelan, A. M., Viladomiu, A. S..., & Marti, F. (2020). Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*, 324(11), 1048-1057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32821939>
- Statista.com. U.S: National Center for Education Statistics (2021). Número acumulado de casos de coronavirus en el mundo desde el 27 de enero de 2020 hasta el 9 de noviembre de 2021. <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>





- Statista.com. U.S: National Center for Education Statistics (2021). Número de casos confirmados de coronavirus en el mundo a fecha de 11 de noviembre de 2021, por país. <https://www.statista.com/statistics/1043366/novel-coronavirus-2019ncov-cases-worldwide-by-country/>
- Tritany, R. F., & Tritany, É. F. (2020). Uso Racional de Medicamentos para COVID-19 na Atenção Primária à Saúde. *Saúde em Redes*, 6(2 Suplem). <http://revista.redeunida.org.br/ojs/index.php/rede-unida/article/view/3205>
- Valdez-Cruz, N. A., García-Hernández, E., Espitia, C., Cobos-Marín, L., Altamirano, C., Bando-Campos, C. G., ... & Trujillo-Roldán, M. A. (2021). Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment. *Microbial cell factories*, 20(1), 1-32. <https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-021-01576-5>
- Vanden Eynde, J. J. (2020). COVID-19: An update about the Discovery clinical trial. *Pharmaceuticals*, 13(5), 98. <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/4/65>
- Venero-Fernández, S. J., Gómez, M. M., Luna, L. C., de Armas Águila, Y., Medina, R. S., González, D. R. P., ... & Canga, J. R. V. (2021). Características epidemiológicas de la COVID-19 en La Habana, epicentro de Cuba. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 58. <http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1025/1060>
- WHO Solidarity Trial Consortium. (2021). Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *New England journal of medicine*, 384(6), 497-511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264556/>
- World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. In *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance* (pp. 21-21). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
- WHO. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>
- WHO. (2021). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>
- Zhao, M. (2020). Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *International journal of antimicrobial agents*, 55(6), 105982. [https://www.researchgate.net/publication/340712427\\_Cytokine\\_storm\\_and\\_immunomodulatory\\_therapy\\_in\\_COVID-19\\_Role\\_of\\_chloroquine\\_and\\_anti-IL-6\\_monoclonal\\_antibodies](https://www.researchgate.net/publication/340712427_Cytokine_storm_and_immunomodulatory_therapy_in_COVID-19_Role_of_chloroquine_and_anti-IL-6_monoclonal_antibodies)
- Zillmer, J. G. V., & Díaz-Medina, B. A. (2018). Revisión Narrativa: elementos que la constituyen y sus potencialidades. *Journal of Nursing and Health*, 8(1). <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/download/13654>

