

# Material complementario sobre medicamentos para las enfermedades virales en el contexto de la pandemia Covid-19

Sandra Peacock Aldana

Leidys Cala Calviño

Sandra Labadié Fernández

El trabajo docente es la ejecución del proceso docente-educativo dirigido a lograr el cumplimiento de los objetivos generales que se establecen en los planes de estudio de las carreras. Se garantiza así, de conjunto con las actividades extracurriculares, la calidad de la formación de los futuros profesionales, con un enfoque integral, para satisfacer las exigencias sociales en cada momento. Este enfoque se debe adecuar a las particularidades del modelo pedagógico y a las características bajo las cuales se desarrolla el aprendizaje de los estudiantes (Resolución 2/2018, 2018).

Hoy en día, el paradigma predominante en la educación superior es la instrucción conductual, mediante la cual los profesores transmiten la información permitiendo que el estudiante lo asimile. Las últimas tendencias y retos de la educación superior demandan un cambio desde un paradigma instructivo, a uno cognitivo, desarrollado por el propio estudiante. Los cambios en el cuidado de la salud, transitan del modelo dominante centrado en la docencia, hacia uno enfocado en el aprendizaje del educando (Pérez *et al.*, 2007).

A partir de lo anterior, resulta innegable que las situaciones que determinan emergencias sanitarias, influyen de manera decisiva en las transformaciones que se realizan en los planes de estudio y programas de las disciplinas de las ciencias médicas y condicionan modificaciones en los contenidos a impartir.

Muchos ejemplos pudieran ser citados para ilustrar de manera elocuente la consideración anterior, sin embargo, en décadas recientes, ningún fenómeno sanitario ha generado una situación tan crítica, a escala global, como ha ocurrido con la pandemia de Covid-19; enfermedad causada por un nuevo coronavirus, conocido como coronavirus 2, es un beta-coronavirus de ARN monocatenario encapsulado, de sentido posi-

tivo, causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) (Lasses y Ojeda *et al.*, 2020).

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) califica a la enfermedad como una pandemia y coincidiendo con esta misma fecha, se confirman los primeros casos en nuestro país; momento a partir del cual se generaron innumerables medidas que transformaron el accionar de los cubanos en todos los ámbitos de la vida, impactando de manera significativa, por supuesto, en el campo de las ciencias médicas, tanto desde el punto de vista asistencial, como docente.

La disciplina Farmacología y su asignatura Farmacología Clínica, no han permanecido apartadas de esta realidad, pues formando parte de los contenidos de dicha asignatura, en el tema 1 de Medicamentos que actúan sobre organismos biológicos que afectan al hombre; se encuentran los medicamentos antivirales, empleados en el tratamiento de las enfermedades de origen viral. Este contenido se desarrolla teniendo como forma de organización de la enseñanza, la clase y como tipo de la misma, la clase taller.

La clase taller es una forma acertada para alcanzar los cambios y transformaciones de la didáctica desarrolladora, que sustenta los nuevos modelos de formación del profesional de ciencias médicas en el contexto histórico actual, donde existe una concepción biopsicosocial del hombre y el objeto de trabajo de la Medicina incluye al individuo, la familia, la comunidad y al medio ambiente; como modo de actuación médica integral que abarca acciones encaminadas a la promoción de salud, la prevención de las enfermedades, la curación y la rehabilitación (Pérez *et al.*, 2007).

Por todo lo anteriormente expuesto, resulta evidente, lo acertado de este tipo de clase para abordar el referido contenido, el cual constituye una necesidad de aprendizaje para los estudiantes del tercer año de la carrera de Medicina, en el contexto de la pandemia de Covid-19.

Partiendo de estos precedentes, los profesores del colectivo pedagógico de la asignatura, nos dimos a la tarea de elaborar, con fines estrictamente docentes, un material complementario de apoyo a la docencia, en el que se abordan los medicamentos que con mayor frecuencia se emplean para el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el virus SARS-COV-2, destacando de manera intencionada, aquellos que forman parte del protocolo cubano de tratamiento y los que son fruto de

nuestra industria biotecnológica, sin dejar de mencionar algunos de los más empleados en el mundo.

El material complementario fue elaborado con el objetivo de proporcionar a los estudiantes de tercer año, un texto, con un nivel de profundidad correspondiente con su año de la carrera, donde se hace referencia fundamentalmente al mecanismo de acción y las acciones farmacológicas de los medicamentos empleados en el tratamiento de la mencionada enfermedad y que justifican su uso en la misma; pues el resto de las características farmacológicas de la mayoría de los compuestos, pueden ser revisadas por los estudiantes, de manera independiente en la literatura.

## **Propuesta de Material Complementario**

### **Bases farmacológicas del tratamiento de la Covid-19**

Antes de referirnos a los medicamentos más frecuentemente empleados para el tratamiento de la Covid-19, consideramos imprescindible, que el estudiante se detenga para conocer el ciclo de replicación viral del SARS-COV-2, pues brinda objetivos potenciales que se convierten en blanco específico para el tratamiento efectivo contra la enfermedad.

El SARS-COV-2 es un virus 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. 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. (Moneriz y Castro, 2020).

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. Ade-

más, en el complejo de replicación transcripción, se sintetizan 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 (Moneriz y Castro, 2020).

## **Medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad Covid-19**

En la lucha por contrarrestar la enfermedad se ha utilizado una gran variedad de fármacos, las propuestas de tratamiento abordan diferentes aspectos: entrada del virus a las células, replicación del virus, reforzamiento de la inmunidad, prevención de la inflamación exacerbada, control de las complicaciones, etc. (Cedillo *et al.*, 2020).

Es importante destacar que, en el contexto del tratamiento, se ha recurrido a un arsenal terapéutico amplio, en el que se incluyen medicamentos que ya se encuentran en el mercado, aunque no se hayan empleado como antivirales específicamente (Protocolo de Actuación Nacional, 2021). Para nuestros intereses estrictamente docentes, hemos agrupado los medicamentos, teniendo en cuenta sus acciones farmacológicas fundamentales, lo que constituye la razón de uso fundamental en la enfermedad.

### **Antivirales**

**Inhibidores de la fusión:** Arbidol (Umifenovir), Maraviroc (Celsentri), Enfuvirtida (Fuzeon), Aplaviroc, Vicirivoc (Tarinas Reyes *et al.*, 2000).

- Arbidol (Umifenovir).

Tiene, *in vitro*, un efecto antiviral directo en la replicación viral temprana del SARS-CoV. El arbidol (una pequeña molécula derivada de indol) inhibe la fusión, mediada por el virus, con la membrana objetivo, con el consecuente bloqueo de la entrada viral a las células blanco (Pareja y Luque, 2020; Huaroto *et al.*, 2020).

**Inhibidores de la entrada y la endocitosis:**

- Cloroquina (en el protocolo cubano de tratamiento) y su derivado Hidroxicloroquina.

Es un antiparasitario (una 9-aminoquinolina, conocida desde 1939), usada para la malaria durante muchos años y más recientemente, para ciertas enfermedades autoinmunes, con gran potencial para el tratamiento de la Covid-19 (Pareja y Luque, 2020).

Se describen varios mecanismos posibles, por ejemplo, la cloroquina tiene capacidad para elevar el pH endosómico, por lo que puede inhibir los pasos dependientes del pH de la replicación de varios virus; con un potente efecto sobre la infección y propagación del SARS-CoV, en el cual por su condición de aumentar el pH lisosomal produce cambios celulares (altera enzimas como la hidrolasa ácida e inhibe la modificación postraduccional de las proteínas sintetizadas) y modula el metabolismo del hierro celular (disminuye su liberación) lo que resulta en alteración de la expresión de algunos genes, de la replicación del ADN y la síntesis de algunas enzimas (Navas Blanco, 2020; Gautret *et al.*, 2020).

Además, este fármaco tiene efectos inmunomoduladores que suprimen la producción/liberación de TNF- $\alpha$  e IL-6; interfiere en la glucosilación terminal de los receptores celulares ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) del SARSCoV, funcionando en las etapas de entrada y posentrada de la infección en las células y evita así la unión del virus a las células diana; pues se ha demostrado que el SARS-CoV aumenta la expresión de ECA2 en el tejido pulmonar, un proceso que podría acelerar su replicación y propagación. La cloroquina también podría interferir en el procesamiento proteolítico de la proteína M y alterar el ensamblaje y la gemación del virión, podría actuar indirectamente reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y/o activando las células T CD8 (Pareja y Luque, 2020; Aular y García, 2021).

En Cuba, la Cloroquina forma parte del protocolo contra la Covid-19, no obstante, se recomienda la necesidad de realizar monitoreo electrocardiográfico para descartar la prolongación del intervalo QT y bradicardia que puede producir (Vélez *et al.*, 2020; Cortegiani *et al.*, 2020).

Hay estudios que revelan que la Hidroxicloroquina es más potente que la Cloroquina, su perfil de seguridad es más tolerable y seguro en la neumonía por la Covid-19 (Rodríguez y Hernández, 2021). La ventaja de la hidroxicloroquina es que puede usarse en dosis altas durante largos períodos con muy buena tolerancia y es adecuada para las embarazadas (Pareja y Luque, 2020; Chirinos *et al.*, 2020).

**Inhibidores de la proteasa:** Lopinavir (abt-378), Ritonavir (Norvir), Saquinavir (Invirasa), Indinavir (Crixivan), Nelfinavir (Viracept), Amprenavir (Agenerase), Tipranavir (Aptivus), Atazanavir (Reyataz), Darunavir (Prezista), Fosamprenavir (Lexiva), Saquinavir (Invirase).

- Lopinavir/ritonavir (Kaletra) (en el protocolo cubano de tratamiento).

Se conocía que los inhibidores de la proteasa lopinavir y ritonavir, utilizados para tratar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), podrían mejorar la condición de los pacientes con MERS-CoV (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) y SARS-CoV. Como se ha comprobado que la proteasa del SARS-Cov-2 es similar a la del VIH, se ha ensayado esta combinación en enfermos por coronavirus (Pareja y Luque, 2020).

Kaletra es un medicamento de combinación oral, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), que se utiliza en dosis fija para el tratamiento y la prevención del VIH/Sida. Combina lopinavir con una dosis baja de ritonavir y se demostró actividad *in vitro* contra otros nuevos coronavirus mediante la inhibición de la proteasa similar a la 3-quimotripsina. La justificación del uso se basa en que los estudios *in vitro* y en modelos animales muestran actividad potencial para el SARS-CoV y MERSCoV; debido a que el lopinavir y ritonavir pueden unirse a M pro, una enzima clave para la replicación de coronavirus, lo que sugiere que puede suprimir la actividad del mismo. Se demostró que el momento de la administración durante la fase de replicación viral pico temprana (7-10 días iniciales) parece ser importante (Rodríguez y Hernández, 2021).

**Inhibidores de la ARN polimerasa:** Sofosbuvir (Sovaldi®), Dasabuvir (Exviera®), Daclatasvir (Daklinza®), Ledipasvir (Harvoni®), Viekirax (Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir), Filibuvir, Rivabirina, Remdesivir (RDV).

- Rivabirina

Es un nucleósido sintético de la guanosina que interfiere con la síntesis del ARNm, que posee una capacidad antiviral contra virus ARN y ADN. Se han propuesto algunos mecanismos sus propiedades antivirales, tanto indirectos (inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa y efectos inmunomoduladores), como mecanismos directos (interferencia con la limitación de ARN, inhibición de la polimerasa y capacidad mutagénica del genoma viral) (Moneriz y Castro, 2020).

Estudios recientes de acoplamiento molecular demostraron que remdesivir y ribavirina, pueden unirse fuertemente al complejo RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) de SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación viral, por lo que pueden ser empleados para el tratamiento del Covid-19, utilizando este mecanismo de acción (Moneriz y Castro, 2020).

**Inhibidores de la neuraminidasa:** Zanamivir (Relenza®), Peramivir (Rapivab®), Oseltamivir (Tamiflu®).

- Oseltamivir

Es un inhibidor de la neuraminidasa, una glicoproteína enzimática en la superficie del virión, son esenciales para la liberación de las partículas virales recién formadas de las células infectadas y la diseminación posterior del virus por el organismo. La principal función de las neuraminidasas es la de romper la unión molecular entre la hemaglutinina y el ácido siálico presente en el moco del aparato respiratorio, le permite al virus entrar en una célula diana y romper la unión molecular, accede a que los viriones puedan despegarse de la célula y replicarse dentro de otras (Rodríguez y Hernández, 2021).

Ha sido inicialmente empleado en la epidemia de Covid-19 en China. Sin embargo, en el momento actual su eficacia no ha sido demostrada y, por lo tanto, no está recomendado, salvo en coinfección con gripe por influenza (Rodríguez y Hernández, 2021).

## **Antibacterianos**

- Macrólidos:
- Azitromicina (en el protocolo cubano de tratamiento)

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 al tejido pulmonar mediante la inhibición de las citocinas (IL-8), inhibición de la hipersecreción de moco, la aceleración de la apoptosis de neutrófilos y ayuda a prevenir la tormenta de citoquinas que conduce al deterioro por la Covid-19 (Rodríguez y Hernández, 2021; Martínez, 2020).

Se han propuesto múltiples mecanismos para las propiedades antivirales observadas con azitromicina. La maduración y la función del endosoma requieren un ambiente ácido, la azitromicina es una base débil y se acumula preferentemente de manera intracelular en vesículas endosómicas y lisosomas, lo que podría aumentar las concentraciones

de pH y potencialmente bloquear la endocitosis, el desprendimiento genético viral de los lisosomas (o ambos), lo que limita la replicación viral. También se requiere un ambiente ácido para el recubrimiento de virus envueltos (gripe y VIH), y un mecanismo similar es plausible para los coronavirus, pues también son virus envueltos (Lasses y Ojeda *et al.*, 2020).

## Glucopéptidos

- Teicoplanina

Es un glucopéptido utilizado para tratar infecciones bacterianas por grampositivos, que se encontró activo, *in vitro*, contra el SARS-CoV. En los coronavirus, la teicoplanina evita la liberación de ARN viral y, por lo tanto, la continuación del ciclo de replicación. Se ha observado que esta actividad se conserva en la Covid-19, por lo que la teicoplanina se coloca como un tratamiento potencial para pacientes con este virus (Pareja y Luque, 2020).

## Inmunomoduladores

- Interferones (utilizados en el protocolo cubano de tratamiento).

Interferón (INF) quiere decir que interfiere en la multiplicación viral. Los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  han sido empleados contra el coronavirus. Es un compuesto natural cuya función va dirigida a activar el sistema inmunológico innato y los mecanismos de inhibición de la replicación viral en el primer nivel de respuesta del organismo, antes de que el sistema inmune tenga claro a qué enemigo se enfrenta. Sus mecanismos son la inducción de la proteína cinasa activada (PKR) y la 2.5 oligoadenilato sintasa (2 - 5 A sintasa), ambas enzimas inhiben la traducción de las proteínas del virus (Rodríguez y Hernández, 2021).

El INF es importante para mantener el balance inmunitario en el tracto respiratorio, en exceso puede convertirse en aliado del virus al inducir la expresión de los receptores de entrada (aumenta las moléculas receptoras de enzima convertidora de la angiotensina II-ACE2) que es el receptor que utiliza el virus como vía de entrada y una proteasa TM-PRSS2, que hace que la entrada del virus sea más eficiente, en las células del pulmón neumocitos tipo II, en enterocitos del íleon y en células del epitelio nasal. Su utilización está justificada en los primeros estadios de la enfermedad, cuando se necesita reducir la carga viral y evitar que evolucione a fases más graves (Rodríguez y Hernández, 2021).

## Anticuerpos monoclonales

- Itolizumab (en el protocolo cubano de tratamiento).

Un grupo de pacientes con la Covid-19 pueden desarrollar una forma muy grave de la enfermedad, distinguida por el llamado “síndrome de tormenta de citocinas”. Las citocinas son esenciales para la fisiopatología de la enfermedad y la IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$  parecen ser medulares en el contexto de este síndrome. (Filgueira et al., 2021).

Los antígenos CD6 son glicoproteínas de membrana expresadas principalmente en células T maduras activadas. La unión al ligando de CD6 aumenta eventos como la adhesión, activación, proliferación, diferenciación y supervivencia; median la interacción entre las células T y las células presentadoras de antígenos. La coestimulación mediada por CD6 contribuye al final a la promoción preferente de una respuesta proinflamatoria caracterizada por la secreción de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IFN  $\gamma$  (Filgueira *et al.*, 2021).

El Itolizumab es un anticuerpo monoclonal murino anti-CD6 (reconoce y bloquea la molécula CD6 humana), desarrollado por el Centro de Inmunología Molecular, que ha demostrado seguridad y eficacia en el tratamiento de la psoriasis, linfomas y leucemias. Su efecto está asociado con la reducción de la liberación de citocinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) en la respuesta inmunológica innata (Izquierdo *et al.*, 2014).

Se han publicado estudios con los resultados del tratamiento realizado a enfermos de Covid-19 que se encontraban en estado grave y crítico, este fármaco cubano logró reducir las concentraciones de IL-6 en todos los pacientes, con mejoría respiratoria y radiológica; por lo que se presume que esta terapia antiinflamatoria, además de la terapia antiviral y anticoagulante, puede reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a las formas clínicas graves de la Covid-19 (Rodríguez y Hernández, 2021; Martínez Díaz *et al.*, 2020).

- Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal que actúa antagonizando el receptor de la IL-6. Aprobado para el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes como la Artritis Reumatoide o la Artritis Idiopática Juvenil. A su vez, la presentación intravenosa se encuentra aprobada para el Síndrome de Liberación de Citocinas. En las infecciones virales, se describe un síndrome hiper inflamatorio que en pacientes con Co-

vid-19 severo, da lugar a altas concentraciones de citocinas que podría determinar falla multiorgánica (Gómez Tejeda *et al.*, 2020).

## **Péptidos**

- Jusvinza (en el protocolo cubano de tratamiento).

Inicialmente conocido con el código CIGB 258, es un péptido, un fragmento de una proteína que clasifica como autoantígeno (moléculas del propio organismo que son reconocidas como extrañas e inducen una respuesta inmunitaria); se deriva de la proteína celular de respuesta al estrés, conocida como HSP60 por el término en inglés *heat shock protein* 60. Fue en un primer momento una molécula diseñada para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide), a inicios del 2000, para reducir la inflamación crónica y regular la respuesta inmunológica (Rodríguez y Hernández, 2021).

Cuando se manifestaron los primeros casos del nuevo coronavirus en el país, existían estudios preclínicos que demostraban su efectividad para reducir moléculas inflamatorias. La primera autorización en Covid-19 fue para su uso en pacientes críticos ventilados, en el Hospital Militar Doctor Luis Díaz Soto y en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). Con los resultados obtenidos, se comenzaron a tratar mayor cantidad de pacientes, también con satisfactorios indicadores, luego el Cecmed concedió la autorización de emergencia para la utilización de la molécula, ya con el nombre de Jusvinza, para el tratamiento de los infectados con el coronavirus (Romeu *et al.*, 2020).

Actualmente Jusvinza integra el protocolo de actuación nacional del Ministerio de Salud Pública frente a la Covid-19, en la categoría de pacientes críticos, graves y de alto riesgo (Sánchez González, 2021).

## **Otros inmunomoduladores**

- Biomodulina T (en el protocolo cubano de tratamiento).

Fabricado en Cuba por el Centro Nacional de Biopreparados (Bio-cen), compuesto por fracciones específicas del timo bovino, estimula la producción de linfocitos T y robustece la diferenciación de las células linfoblastoides del timo, por lo que se debe aplicar en etapas tempranas de la enfermedad. Es eficiente en el tratamiento de afecciones respiratorias en adultos mayores y en los pacientes enfermos, retarda el proceso de inmunosenescencia o deterioro gradual del sistema inmune provocado por el avance de la edad y de forma profiláctica se aplica al personal

encargado de trabajar con contagiados y casos sospechosos (Rodríguez y Hernández, 2021).

- Factores de transferencia (en el protocolo cubano de tratamiento).

Son moléculas obtenidas de extracto dializable de leucocitos, capaces de transferir inmunidad celular de individuos inmunes a individuos no inmunes. Se consideran un tipo de citocinas o mensajeros químicos producidos y liberados por los linfocitos T. En los extractos dializables de leucocitos se han descrito acciones sobre el sistema inmune antígeno no específicas y específicas, dentro de éstas últimas una función fundamental es atraer a las células macrófagos al lugar en que se ha producido una infección o inflamación (quimiotaxis) y los prepara para el ataque (Rodríguez y Hernández, 2021).

## Glucocorticoides

- Inhalados: Ciclesonide.

Es un glucocorticoide inhalado, que según datos de estudios in vitro bloquearía la replicación del ARN del coronavirus dirigiéndose a la endorribonucleasa NSP 15 en células cultivadas, pero que no suprimió la replicación del virus sincitial respiratorio o el virus influenza. Estas observaciones sugieren que el efecto de ciclesonida fue específico del coronavirus, lo que sugiere que este es un fármaco candidato para el tratamiento de pacientes con Covid-19 (Gómez Tejada *et al.*, 2020).

- Sistémicos: Dexametasona (en el protocolo cubano de tratamiento).

Corticoide que tiene propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas, elimina la respuesta de los tejidos a la inflamación aguda, impide la acumulación de células inflamatorias como macrófagos, leucocitos, la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosomales y de mediadores de la inflamación, se emplea en las etapas iniciales de la enfermedad, reduce la mortalidad en los que necesitan ventilación artificial y los que reciben oxígeno (Rodríguez y Hernández, 2021).

Estudios han reportado que el uso de glucocorticoides ha mostrado mejorar la oxigenación y logra una resolución de anomalías en la radiografía de tórax, reduce la posibilidad de progresión de un caso leve o moderado a grave y disminuyen el riesgo de morir. A pesar de esto, el uso de corticoides siempre se ha considerado un arma de doble filo por su efecto inmunosupresor, siendo en ocasiones, controversial su uso (Vélez *et al.*, 2020).

## Otros medicamentos

- Eritropoyetina (en el protocolo cubano de tratamiento).

Los eritrocitos, transportan oxígeno ( $O_2$ ) de los pulmones a los órganos corporales y dióxido de carbono ( $CO_2$ ) hasta los pulmones, de ahí la necesidad de su empleo para tratar la disfunción respiratoria con la que cursa la enfermedad. La eritropoyetina recombinante cubana es utilizada en el tratamiento de la insuficiencia renal y ha sido incluida en el tratamiento paliativo para la Covid-19, en pacientes en estado grave, crítico y con antecedentes de disfunción renal crónica (Rodríguez y Hernández, 2021).

- Enoxaparina Sódica (en el protocolo cubano de tratamiento).

Es una heparina de bajo peso molecular, con alta acción antitrombótica, se utiliza para la prevención y terapia del tromboembolismo en pacientes con Covid-19, alarga el tiempo de coagulación e impide que la protrombina se transforme en trombina (Rodríguez y Hernández, 2021).

En los pacientes con esta enfermedad, no sobrevivientes y sobrevivientes, presentan una coagulación vascular diseminada (CID), asociada a un aumento de la viscosidad de la sangre, con aparición súbita o insidiosa de trombos de fibrina de forma masiva en la microcirculación que determina el consumo de plaquetas y de proteínas de la coagulación, al tiempo que se produce una activación de los mecanismos fibrinolíticos. Todos estos hallazgos sugieren una activación de la coagulación y una condición secundaria de hiperfibrinólisis en tejidos como el pulmón, riñón, músculo cardíaco, sistema nervioso, retina, páncreas y células endoteliales, donde se ha comprobado la presencia de receptores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA) que facilitan la entrada del virus. A partir de ésto se hace necesario el empleo de antitrombóticos para revertir este fenómeno de hipercoagulabilidad de la microcirculación (Rodríguez y Hernández, 2021).

- Plasma hiperinmune (en el protocolo cubano de tratamiento).

Es el plasma obtenido de individuos que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 y tienen anticuerpos circulantes específicos para el virus. La unión de los anticuerpos del plasma hiperinmune a los antígenos de la partícula viral, impide la adhesión y la penetración en las células diana, activa las células NK y los macrófagos, la citotoxicidad de los anticuerpos y la fagocitosis (Rodríguez y Hernández, 2021).

El procedimiento es una forma de inmunidad pasiva. Su efecto puede durar semanas o meses y es mayor mientras más precoz se emplee, la

neutralización es más eficaz mientras menor es la carga viral, que se incrementa con el avance de la infección (Rodríguez y Hernández, 2021).

- Surfacen (en el protocolo cubano de tratamiento).

En Cuba se produce y se registra desde 1995 el surfactante pulmonar exógeno de origen porcino (Surfacen). Tiene una composición de fosfolípidos, proteínas hidrofóbicas y otros lípidos. Las moléculas de surfactante se extienden por la superficie alveolar, disminuyen la tensión superficial alveolar e impide su colapso (Rodríguez y Hernández, 2021).

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) es la principal causa de mortalidad por Covid-19 en un 14 % de los pacientes contagiados. El SARS-CoV-2 penetra en la célula y emplea como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual está situada en los neumocitos tipo II, que producen y secretan el surfactante pulmonar. El virus se replica en estas células y las destruye, compromete la producción de surfactante endógeno y provoca un SDRA (Rodríguez y Hernández, 2021).

El uso de surfactante pulmonar exógeno en los niños y adultos ha contribuido a mejorar la oxigenación alveolar, la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, las variables ventilatorias, las radiográficas y la evolución clínica, con un perfil de seguridad similar al del resto de los surfactantes pulmonares que se comercializan en la actualidad (Rodríguez y Hernández, 2021).

- Vitaminas

Se ha descrito que el uso de ácido ascórbico o vitamina C, por vía intravenosa, puede ser una terapia efectiva en el tratamiento del SARS-CoV-2 dada su capacidad antioxidante, sus propiedades antivirales y antiinflamatorias. La misma puede ayudar a eliminar el líquido alveolar acumulado en el distress al regular la quimiotaxis de neutrófilos, previniendo la activación y reduciendo el daño causado a nivel del epitelio alveolar (Ureña, 2020).

Se sabe que las infecciones virales generan grandes cantidades de radicales libres de oxígeno; la vitamina C se utiliza para neutralizar ese estrés oxidativo. Además, reduce la inflamación mediante la estimulación de la producción de citocinas antiinflamatorias e interferón, por lo que se le atribuye un efecto antiviral directo (Cedillo *et al.*, 2020).

Existen datos que sugieren que la suplementación con vitamina D puede formar parte de la intervención terapéutica y profiláctica en Covid-19. La forma activa de la vitamina D (calcitriol) desempeña un papel

como inmunomodulador, incrementando la respuesta inmunitaria innata e inhibiendo la respuesta inmunitaria adaptativa (Cedillo *et al.*, 2020).

El papel de la vitamina D en la respuesta a la infección por Covid-19 podría ser doble. Se ha estudiado que apoya la producción de péptidos antimicrobianos en el epitelio respiratorio, reduciendo la susceptibilidad ante infecciones respiratorias. También se considera que podría asociarse a una reducción de la respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV-2 (Ureña, 2020).

Es señalado que la vitamina D puede prevenir el daño multiorgánico causado por Covid-19 por diferentes vías: disminuye la producción de linfocitos Th1, con lo que suprime la progresión de la inflamación a través de la reducción de la generación de citocinas inflamatorias como: IL-6, IL-8, IL-12 e IL-17; además, reduce la formación de factor de necrosis tumoral alfa y del factor nuclear kappa B; inhibe directamente el interferón gamma y la IL-2. La vitamina D puede disminuir el síndrome de tormenta de citocinas en pacientes con Covid-19 y así prevenir el daño multiorgánico (Lasses y Ojeda *et al.*, 2020).

La pandemia de Covid-19 ha generado múltiples transformaciones en la docencia desarrollada para los estudiantes de la carrera de Medicina, tanto en las diferentes modalidades empleadas para continuar el proceso docente educativo, como en los contenidos impartidos en las distintas disciplinas; lo cual también se ha puesto de manifiesto en la asignatura Farmacología Clínica, en la cual partiendo de las necesidades de los estudiantes, el colectivo docente elaboró un material complementario de apoyo a la docencia, donde se abordan los medicamentos que con mayor frecuencia se emplean para el tratamiento de esta enfermedad en nuestro país; evidenciándose la necesidad de que la docencia impartida a nuestros estudiantes, tenga como base y propósito el cumplimiento con el encargo de la sociedad actual.

## Referencias

- AULAR, Y. Y GARCÍA CURDA, C. (2021). Tratamiento farmacológico de la infección Covid-19 en adultos. *Rev. Salus. UC.*, 24,(1) 1-8. <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/vol24n1/art01.pdf>
- CEDILLO ALVAREZ, C., GALLARDO ORTIZ, I. A., LÓPEZ, L. T., MONTES, S., PÁEZ MARTÍNEZ, N. (2020). Covid-19: enfoque básico para entender sus tratamientos. *Gaceta Médica de México*, 156(6), 580-585. <https://doi.org/10.24875/gmm.2000045>

- CORTEGIANI, A., INGOGLIA, G., IPPOLITO, M., GIARRATANO, A. Y EINAV, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of Covid-19. *J Crit Care*. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944120303907>
- CHIRINOS, J. A., CORRALES MEDINA, V. F., HERESI DÁVILA, G., HERNÁNDEZ, A. V., MÁLAGA, G., MALLEA, J. M., MIRANDA, J. J., MOREY, O. O., RODRÍGUEZ-MORI, J. E., SALINAS-GAMERO, J. E., SERPA-ALVAREZ, J., TAYPE-RONDAN, A. Y ZAVALETA, C. (2020). Sobre las recomendaciones del Ministerio de Salud para el tratamiento farmacológico de la Covid-19 en el Perú. *Acta Med Peru*, *37*(2), 231-5. <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.1030>
- FILGUEIRA, L. M., CERVANTES, J. B., LOVELLE, O. A., HERRERA C., FIGUEREDO C., CABALLERO J.A., ET AL. (2021). An anti-CD6 antibody for the treatment of Covid-19 patients with cytokine-release syndrome: report of three cases. *Immunotherapy*, *13*(4), 289-95. <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2020-0235>
- GAUTRET, P., LAGIER, J. C., PAROLA, P., HOANG, V. T., MEDDEB L., MAILHE, M., ET AL. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, *56*(1), 1-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC702549/>
- GÓMEZ TEJEDA, J. J., DIEGUEZ GUACH, R. A. Y PÉREZ ABREU, M. R. (2020). Alternativas terapéuticas para el manejo de la Covid-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, *19*(1), 1-15. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000400004&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400004&lng=es&tlng=es)
- HUAROTO, F., REYES, N., HUAMÁN, K., BONILLA, C., CURISIN-CHE-ROJAS, M., CARMONA, G., GUTIERREZ, E. Y CABALLERO, P. (2020). Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (Covid-19). *Anales de la Facultad de Medicina*, *81*(1), 71-79. <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17686>
- IZQUIERDO, C. L. M., ESPINOSA, E. E. E., HERNÁNDEZ, P. C., RAMÓN, R. L. G., ÁVILA C. O. M., HERNÁNDEZ, R. P., MONTERO, C. J. E., HERNÁNDEZ, C. P. (2014). Anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab (anti-cd6) en síndromes linfoproliferativos cd 6+. Experiencia preliminar. *Revista Cubana de Hematología*,

*Inmunología y Hemoterapia*, 30(3). <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/148>

LASSES Y OJEDA, L. A., CATANEO, P. D. J., CORREA, C. R. P., ÁLVAREZ, G. L., DOMÍNGUEZ, R.D.U. (2020). Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia. *Med Interna de México*, 36(5): 670-687. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mim205i.pdf>

MARTÍNEZ DÍAZ, E., PÉREZ RODRÍGUEZ, R., HERRERA MARTÍNEZ, L., LAGE DÁVILA, A., & CASTELLANOS SERRA, L. (2020). La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de Covid-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2), e906. e <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/906/894>.

MARTINEZ, M. A. (2020). Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2164(5), 1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179632/>

MINISTERIO DE EDUCACIÓN SUPERIOR. (2018). Resolución 2/2018. Reglamento de Trabajo Docente y Metodológico de la Educación Superior. La Habana, Cuba. <https://instituciones.sld.cu/faenflidiadoce/files/2018/08/Resoluci%C3%B3n-2-del-2018>

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. (2021). Protocolo de actuación nacional para la Covid-19. Versión 1.6.(p.46). La Habana, Cuba. Recuperado de <https://salud.msp.gob.cu/protocolo-de-manejo-clinico-de-Covid-19-version-1-6/>

MONERIZ, C. Y CASTRO, S. C. (2020). Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de Covid-19. *Rev. Chilena Infectol.* 2020; 37(3), 205-215. <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300205>

NAVAS BLANCO, T. M. (2020). Cloroquina y Covid-19. *Medicina Interna*, 36(1), 16-29. [https://svmi.web.ve/wh/revista/V36\\_N1.pdf](https://svmi.web.ve/wh/revista/V36_N1.pdf)

PAREJA, A. C. Y LUQUE, E. J. C. (2020). Alternativas terapéuticas farmacológicas para Covid-19. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.13>

PUGA GARCÍA, A. Y MADIEDO ALBOLATRACH, M. (2007). Consideraciones sobre la clase taller en la formación del profesional en Ciencias

Médicas. *Educación Médica Superior*, **21**(3). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21412007000300006&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412007000300006&lng=es&tlng=es)

RODRÍGUEZ LÓPEZ, I. Y HERNÁNDEZ GIL, E. (2021). Manejo de la Covid-19 en Cuba. Su relación con la inmunología. *Medimay*, **28**(1), 105-122. <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rmh/article/view/1948>

ROMEU, B., SÁNCHEZ, C. Y RODRÍGUEZ, Y. (2020). El enfoque regulador en la respuesta cubana contra la Covid-19. *Revista Cubana de Farmacia*, **53**(3), e472. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/revcubfar-2020/rev203j.pdf>.

SÁNCHEZ GONZÁLEZ, C. (2021). Jusvinza. *Revista Cubana de Farmacia*, **54**(1). <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/569>

TARINAS REYES, A., TÁPANES PERAZA, R. D. Y PÉREZ ÁVILA, L. J. (2000). Terapia antiviral para VIH-Sida. *Revista Cubana de Farmacia*, **34**(3), 207-220. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152000000300008&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152000000300008&lng=es&tlng=es)

UREÑA, M. (2020). *El Covid-19 en República Dominicana. Tratado por especialistas de la salud*. Editorial Búho.

VÉLEZ, M., VÉLEZ, V., MARÍN, I. C., CASTAÑO, D., VELÁSQUEZ P., VERA-GIRALDO, C., PATIÑO D., RAMÍREZ P. (2020). Tratamiento farmacológico de la infección Covid-19 en adultos. 2020. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED) Universidad de Antioquia. [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID19/udeauned\\_sintesisrapida\\_covid19\\_ncov19\\_tratamiento\\_rapissynthesis\\_covid19\\_ncov19\\_treatment\\_06abril2020.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID19/udeauned_sintesisrapida_covid19_ncov19_tratamiento_rapissynthesis_covid19_ncov19_treatment_06abril2020.pdf)