

Manejo de la COVID-19 en Cuba. Su relación con la inmunología Management of COVID -19 in Cuba. Its relation with immunology

^ILic. Irma Regina Rodríguez López 

^{II}Lic. Ernesto Hernández Gil 

^ILicenciada en enfermería. Especialista en I grado en fisiología normal y patológica. Máster en Urgencias Médicas. Asistente: Facultad de Ciencias Médicas. Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: irmar@infomed.sld.cu

^{II}Licenciado en Microbiología. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas. Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: javier.ho@nauta.com.cu

Autor para la correspondencia: Lic. Irma Regina Rodríguez López. Correo electrónico: irmar@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción:

Se viven momentos críticos en la historia de la humanidad. En Cuba se procura el distanciamiento para frenar la propagación del SARS-CoV-2.

Objetivo:

Describir las nuevas terapéuticas para combatir esta enfermedad y relacionarlas con los mecanismos inmunológicos.

Métodos:

Se realizó una revisión bibliográfica integradora. El criterio de selección fue la literatura reciente y novedosa, se trató la vinculación básica clínica entre la disciplina de Inmunología y los protocolos. Se consultaron: el Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, los sitios web de la Organización Mundial de la Salud; las revistas nacionales e internacionales en bases de datos como Pubmed/Medline, Elsevier y en Google Scholar.

Conclusiones:

No hay tratamiento específico establecido, a partir de experiencias internacionales y nacionales, Cuba aprueba protocolos y medidas que responden a la interacción básica clínica en el desarrollo profesional.

Palabras claves: coronavirus, COVID-19, SARS - CoV - 2, función inmunomoduladora

Descriptores: coronavirus; infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave; factores inmunológicos/inmunología

ABSTRACT

Introduction:

Critical moments are lived in the history of humanity. In Cuba, isolation has been tried to

stop transmission by SARS-CoV-2.

Objective:

To describe new treatments to fight this disease and relate them with immunologic mechanisms.

Methods:

An integrated library research was performed. The criterion of selection was the updated current literature, a basic clinical link between the discipline Immunology and protocols was treated. The National Medical Sciences Information Center, the WHO web sites; national and international on line magazines on data Bases such as Pubmed/Medline, Elsevier and in Google Scholar were consulted.

Conclusions:

Not there is specific established treatment, taking national and international experiences, Cuba approves protocols and measures that respond to the basic clinical interaction in the professional development.

Key words: coronavirus, COVID-19, SARS - CoV - 2, immunomodulatory function

Descriptors: coronavirus; coronavirus infections; severe acute respiratory syndrome; immunologic factors/ immunology

Historial del trabajo

Recibido:24/07/2020

Aprobado:21/02/2021

Publicado: 30/03/2021

INTRODUCCIÓN

Se viven momentos sin precedentes en la historia de la humanidad, el 31 de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, se reporta un conglomerado de 27 casos de un síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida.

El 12 de enero de 2020 se identifica un nuevo coronavirus y sus secuencias genéticas virales sugerían que son las causantes del brote y se descarta el (Síndrome Respiratorio Agudo Grave) SARS-CoV, (Síndrome Respiratorio por Coronavirus de Oriente Medio) MERS-CoV; Influenza, Influenza Aviar; Adenovirus, entre otras infecciones respiratorias comunes.

El 30 de enero de 2020, el Comité de Emergencias de la Organización Mundial de la Salud en virtud del Reglamento Sanitario Internacional, convino en que el brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV) cumple los criterios para declarar una emergencia de salud pública de importancia internacional y en febrero de 2020 se denomina al nuevo virus SARS-CoV-2. El 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) califica a la enfermedad como una pandemia global⁽¹⁻³⁾

En la actualidad 185 países reportan casos, se han infectado más de 13 millones 530 mil 628 personas y 583 mil 892 han fallecido para una letalidad de 4.32 %. La región de las Américas ha confirmado más de 7 165 639 y 298 266 fallecidos para una letalidad de 4.16 %. El mayor riesgo de progresión a la enfermedad grave es en los mayores de 60 años, con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes; enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares; enfermedades pulmonares de base, cáncer de pulmón e inmunosupresión crónica.^(4,5)

Los infantes cuentan con 1 a 5 % de los casos de COVID-19 en China, Italia y Estados Unidos, presentan síntomas de una enfermedad respiratoria leve, un 5.2 % la enfermedad grave y 0.6 % crítica con tasas de mortalidad muy bajas.^(4,5)

En Cuba, la medicina es un derecho humano, se aplica con la ética y la responsabilidad que exige un estado socialista, lejos de esquemas egoístas y sin estar supeditados al mercado. El 11 de marzo de 2020 se confirman los primeros casos de la enfermedad. Hasta el mes de julio se han cuantificado más de 2 444 pacientes con la COVID-19 y se han recuperado más de 2 300 para un 94.3 % y alrededor del 97 % tienen una evolución clínica favorable. Los fallecidos ascienden a 87 para una tasa de letalidad de 3.66 %. A nivel mundial ocupamos el lugar 107 en cuanto a letalidad y el lugar 21 con respecto a Las Américas. La Atención primaria de salud es una ventaja para detectar qué población puede ser portador o padece la enfermedad.⁽⁶⁾

En enero de 2020 se diseña el plan de medidas para el enfrentamiento a la COVID-19, involucra a todos los Organismos de la Administración Central del Estado, las empresas; el sector no estatal, la población en general junto a una serie de investigaciones desarrolladas por la industria biotecnológica cubana; unidas a las que ya se han perfeccionado por todo el planeta, tienen la finalidad de lograr los mejores tratamientos y una cura definitiva. Los niños positivos a la COVID-19 no presentan el síndrome respiratorio grave, se reporta por la OMS.⁽⁶⁾

Ante la presencia de la COVID-19 en Cuba, surgen una serie de incógnitas en la comunidad científica cubana que se relacionan con el nuevo coronavirus, se presentan a continuación:

- ¿Qué contenidos básicos de inmunología deben conocer los estudiantes de medicina de segundo año para comprender la fisiopatología de esta nueva enfermedad?
- ¿Cuáles son los mecanismos inmunológicos que se activan ante la presencia del virus?
- ¿Cómo operan fisiológicamente los medicamentos suministrados a los pacientes según el estadio clínico, dentro del protocolo de actuación?

Por la relación de estos temas con la asignatura Sangre y Sistema Inmune, que forma parte del plan de estudio en el segundo año de la carrera de Medicina, se decide hacer una revisión bibliográfica integradora que tiene como objetivos describir las nuevas terapéuticas para combatir esta enfermedad y relacionarlas con los mecanismos inmunológicos. Se

destaca la importancia que implica para los estudiantes su dominio, se forma así un científico en el arte de curar, con la convicción y la capacitación necesarias para ejercer su profesión.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura relevante sobre el tema en el primer trimestre de 2020, se consultaron las fuentes de información disponibles desde el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en artículos de revistas nacionales e internacionales y bases de datos como Pubmed/Medline y Elsevier. El motor de búsqueda fue el Google Scholar.

La calidad, fiabilidad y validez metodológica de los artículos revisados se evaluó a través de una lectura crítica, se escogieron los de un alto nivel y fueron de publicación reciente, novedosos; con materiales en idioma inglés y español, que cumplieran con los siguientes criterios de elección para la presente revisión:

- La establecida para los estudiantes de medicina de primero y segundo años, por su relación con la disciplina de Sangre y Sistema Inmune.
- La explicación de los mecanismos inmunológicos durante la enfermedad y por mediación de la terapéutica utilizada.
- Abordar la temática a través de la metodología de la investigación (cuantitativa, cualitativa, investigación operativa y otras).

Fueron excluidos los artículos que no cumplieron con las condiciones expuestas, esto permitió el estudio de 54 de ellos, 35 son referenciados en el presente trabajo. Se aplicaron estrategias de búsqueda, se utilizaron los descriptores de la ciencia de la salud: "coronavirus", "nuevo coronavirus"; "COVID-19", "SARS-CoV-2"; "tratamiento", "fármacos" y sus equivalentes en inglés.

DESARROLLO

1. La actualización de los protocolos de atención, en Cuba para enfrentar la COVID 19.

En Cuba, los conocimientos sobre los protocolos de actuación nos dan la medida de lo importante que es la prevención dentro de la labor del personal de la salud, se muestra en la atención primaria donde se pesquisa y se tratan los grupos vulnerables a cualquier enfermedad, incluida la COVID - 19. Los casos con la Enfermedad Respiratoria Aguda (IRA) que se detectan en la comunidad y los que hayan regresado del exterior son clasificados y los que lo requieran, son reorientados a la consulta donde se define el riesgo epidemiológico.

La clasificación permite trasladar y aislar a los individuos sospechosos, a sus contactos y derivar hacia los hospitales para enfrentar esta enfermedad. El regreso al hogar incluye permanecer aislados por 14 días, posterior a este tiempo si no ha tenido síntomas, retornan a sus actividades habituales, siempre que cumplan con las medidas epidemiológicas establecidas.

En otros centros asistenciales, como los hogares maternos y los hogares de ancianos, se realiza esta actividad profiláctica para los pacientes, los trabajadores y sus contactos. Junto a estas medidas está, la actividad científica que se desarrolla en el país para mejorar los protocolos de actuación y lograr una vacuna que inmunice a toda la población.

En el transcurso de la pandemia, ha quedado demostrado que el aislamiento social, el uso del nasobuco y la detección temprana de los posibles casos contribuye a frenar la transmisión del virus mediante protocolos de actuación que alcanzan a toda la sociedad, figura 1.^[6]

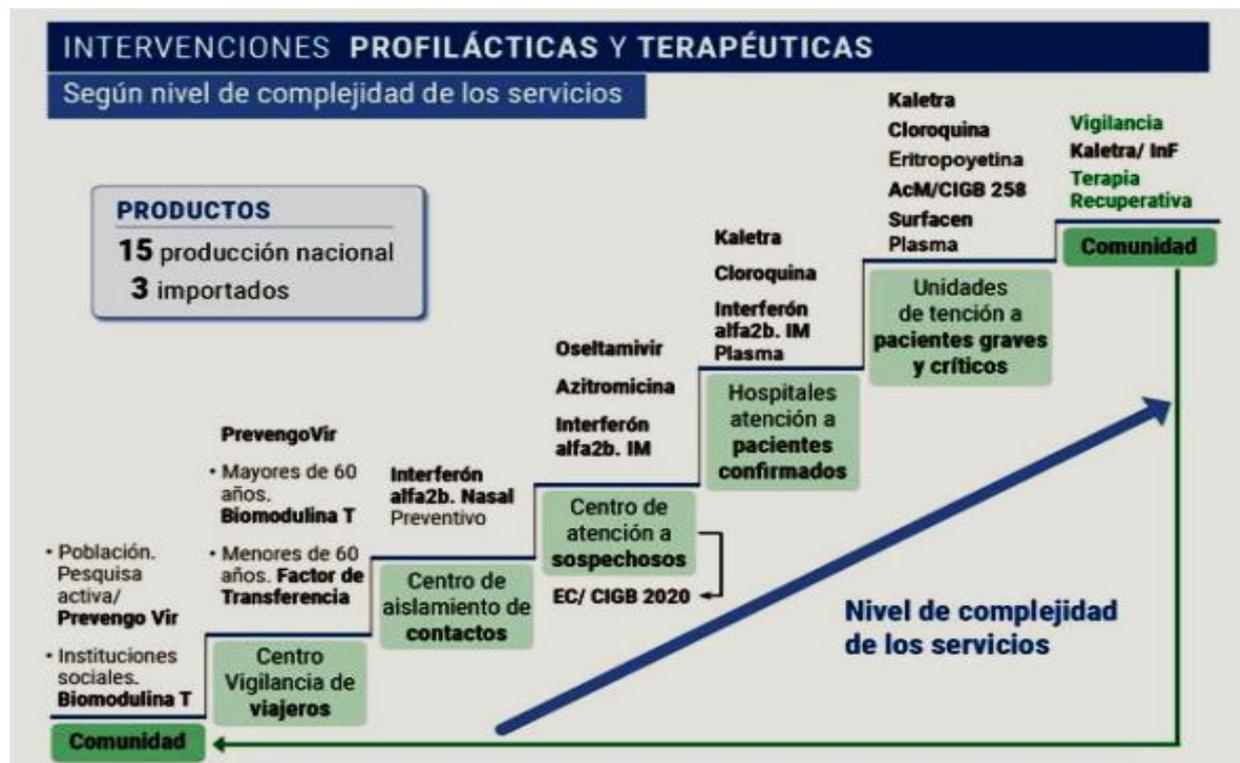


Figura 1: Protocolos de actuación en Cuba para el enfrentamiento a la COVID - 19

1.1. ¿Qué es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y cuál es su relación con el SARS-CoV-2?

El nuevo β -coronavirus (2019nCoV) pertenece a la familia *Coronaviridae*, al microscopio electrónico muestra unas proyecciones proteicas externas en forma de maza que dan a la partícula viral un aspecto de corona, varios miembros de esta familia circulan asiduamente en la población humana y es la COVID-19 la tercera enfermedad zoonótica ocasionada por coronavirus según se conoce.

El PCR, es una prueba que detecta un fragmento del material genético de un patógeno o microorganismo para el diagnóstico de una enfermedad y presenta una alta especificidad y sensibilidad, puede detectar cantidades de ≤ 20 copias/ml de material genético viral. La prueba detecta el virus en las primeras fases de la infección respiratoria.

El SARS-CoV-2 contiene Ácido Ribonucleico (ARN) monocatenario que comienza su ciclo a través de la proteína estructural viral de espiga (S) que se une al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), al instante una Serina Proteasa Transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la célula huésped facilita la entrada celular tras la unión al receptor mediante endocitosis, luego se funde la membrana de la vacuola endocitada con la envoltura viral y entra la nucleocápside al citoplasma, allí las proteasas celulares como la alfa-ketoamida degradan la cápside y el ARN viral queda libre.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Al poseer el virus un genoma de ARN en sentido positivo (funciona como ARN mensajero), la maquinaria celular traduce directamente a poliproteínas, procesadas por la proteasa similar a las tres quimotripsinas y se forma el complejo de replicación y transcripción, más tarde se sintetiza por medio de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral la hebra complementaria de ARN pregenómico en sentido negativo que sirve como molde para sintetizar el genoma viral en sentido positivo.⁽⁷⁻¹⁰⁾

En el complejo de replicación y transcripción se sintetizan una serie de ARN subgenómicos en sentido positivo más pequeños, que se traduce en las proteínas virales, estas son expresadas en la membrana del retículo endoplasmático, donde se ensambla la envoltura viral y se introduce el material genético replicado que a través del complejo de Golgi, es exocitada y durante una última fase de maduración en las que intervienen todas las proteasas virales, los componentes se acoplan y el virus está listo para continuar su ciclo de replicación.⁽⁷⁻¹⁰⁾

2. Tratamiento empleado en los centros de aislamientos y su aplicación inmunológica.

2.1 .Centros de aislamiento para contactos.

A los pacientes mayores de 60 años se les administra Biomodulina T, a los menores con factores de riesgos se les proporcionan factor de transferencia, Oseltamivir y Prevengho-Vir. Se realiza la termometría cada seis horas.⁽⁶⁾

○ ¿Qué es la Biomodulina T?

Es un inmunomodulador fabricado en Cuba, por el Centro Nacional de Biopreparados (Biocen), 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.

La Biomodulina T 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, de forma profiláctica se aplica al personal encargado de trabajar con contagiados y casos sospechosos.^(6,8,9)

- Aplicación de la Biomedicina T en la inmunología.

Su aplicación está justificada al estimular el procesamiento y presentación de los antígenos, la activación linfocitaria; la formación de clones de linfocitos T e inhibir el proceso de la inmunosenescencia.⁽¹⁰⁾

La presentación de antígenos comienza desde la entrada del virus, su fagocitosis y degradación en epítopes (secuencias virales que inducen la respuesta inmune con las que interactúan sus efectores), por las Células Presentadoras de Antígenos (CPA), por ejemplo, una célula dendrítica, cuadro 1. Uno de ellos ha resistido la degradación total y se ensambla a las Moléculas Presentadoras de Péptidos tipo I y tipo II(MPP).^(10,11)

Ambas estructuras moleculares son transportadas a la superficie de la célula dendrítica, luego un linfocito TCD4 virgen o inactivo hace contacto con esta por sus Receptor de linfocito T (TCR) o Receptor de linfocito B (BCR) para diferenciarse en efectores y células de memoria que activan los Linfocitos TCD8 en Linfocitos citotóxicos y a los macrófagos, ambos fagocitan a los virus; activan a los linfocitos B que se transforman en plasmocitos productores de anticuerpos contra el virus.^(10,11)

Célula presentadora Ag	Presentan	Respuesta
Célula dendrítica	Linfocitos T vírgenes	T efectores
Macrófagos	Linfocitos T efector	Fagocitosis
Linfocitos B	T efector	Anticuerpos
Otras nucleadas	T CD8	Citólisis

Cuadro 1. Procesamiento y presentación de antígenos por las células presentadoras

Los linfocitos T, son producidos como Pro T en la medula ósea de los individuos adultos, viajan al timo donde ocurre el proceso de maduración tímica, se requiere de un proceso de reconocimiento de las MPP propias a nivel de la medula ósea roja de los huesos que es esencial para que estas puedan presentar los péptidos a los TCR, al proceso se le denomina selección positiva; se eliminan los clones autorreactivos (Si TCR reconoce el péptido propio presentado por MPP con alta afinidad) y en conclusión a la diferenciación hacia subpoblaciones de células T: CD4 (Th1, Th2, Th17 y Treg) y TCD8 todas con funciones diferentes, figura 2.⁽¹¹⁾

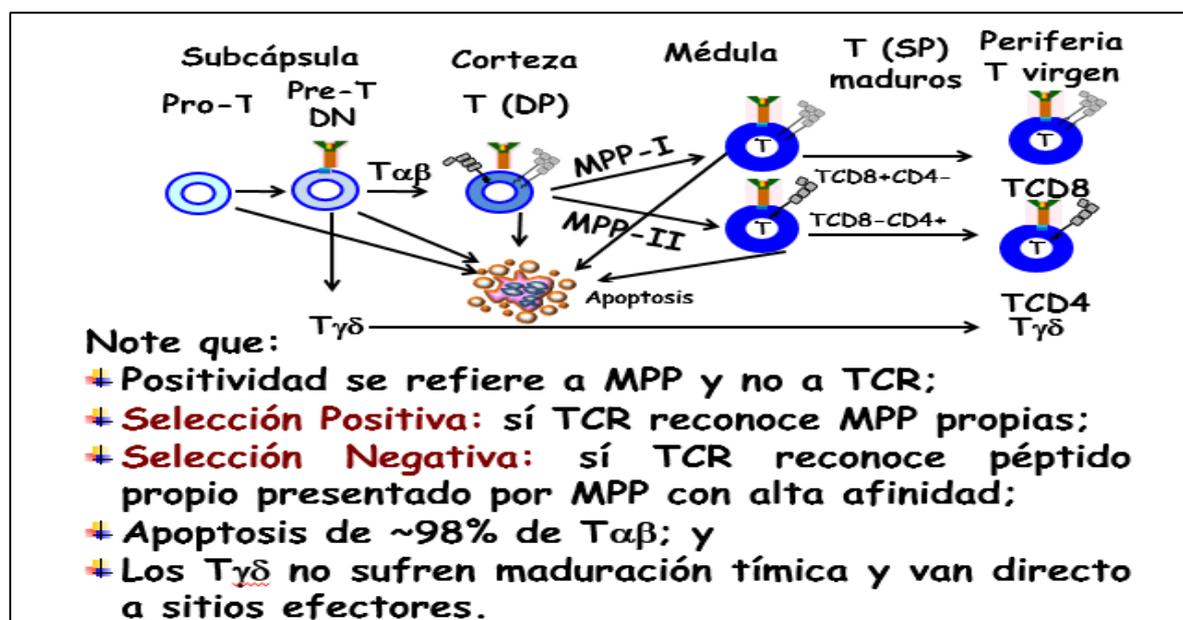


Figura 2: Ontogenia de los linfocitos T

La inmunosenescencia es el proceso donde el sistema Inmune se debilita y posibilita el aumento de la susceptibilidad de los ancianos para padecer infecciones, el individuo posee una inflamación de bajo grado junto a sus enfermedades asociadas (aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, Alzheimer, estrés, cáncer, entre otras). Sus causas pueden ser la involución tímica, la estimulación antigénica crónica y la senescencia replicativa, (es la etapa donde los clones de células T sometidos a estimulaciones sucesivas arriban a su diferenciación terminal y se limita su capacidad de división).⁽¹¹⁾

- Factores de transferencia y su relación con la inmunología.

Son unas moléculas obtenidas de un 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. Su función es atraer a las células macrófagos al lugar en que se ha producido una infección o inflamación (quimiotaxis) y los prepara para el ataque.⁽¹¹⁾

2.2. Centros de aislamiento para sospechosos de bajo y alto riesgo.

De no existir contraindicaciones ni signos de gravedad para su administración, a los sospechosos de bajo riesgo se les suministra Interferón alfa 2b, Oseltamivir y Azitromicina. Para los de alto riesgo se inicia terapia con Kaletra y Cloroquina.^(6,8)

- Interferón (INF) alfa 2b. Su relación con la inmunología.

Se produce en Cuba. Activa 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.

El interferón puede ser tipo Beta, Alpha y Gamma, 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 molécula llamada TMPRSS2, una proteasa que hace que la entrada del virus sea más eficiente, en las células del pulmón denominadas neumocitos tipo II, en enterocitos del íleon (parte final del intestino delgado) y en células del epitelio nasal.

Este hallazgo explica muchos aspectos de la enfermedad, incluye que la carga viral en las fosas nasales sea tan alta. La producción de Interferón es inducida por las interleucinas 1 y 2, Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y Factor Estimulador de Colonias (CSF). Su metabolismo y excreción se produce principalmente en el hígado y los riñones.

Los interferones que han sido estudiados para Coronavirus, han demostrado en este último la actividad frente al Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS); en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-1, que aparece en 2003 por causa de otro coronavirus muy parecido en un 80 % al actual; el tratamiento de la esclerosis múltiple el Interferón beta (IFN- β) e infecciones como las hepatitis B, C y D. [\(8-11\)](#)

El SARS-CoV-2 propaga su infección y bloquea la producción de IFN, su producción no es el único mecanismo de respuesta precoz frente al contagio viral, es uno de los más poderosos, implica que este bloqueo les priva de un elemento defensivo de la respuesta antiviral.

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, 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. [\(8,9,10,12\)](#)

- Oseltamivir y su relación con la inmunología.

Es un inhibidor selectivo de las neuraminidasas del virus de la gripe, unas glicoproteínas enzimáticas 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 (NA) es la de romper la unión molecular entre la hemaglutinina (HA) 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 desprenderse de la célula y replicarse dentro de otras. [\(13\)](#)

- Azitromicina. Relación con la inmunología.

La Azitromicina es un macrólido antibacteriano que permite prevenir la sobre infección bacteriana, tiene propiedades inmunomoduladoras como la regulación de las respuestas inflamatorias; la reducción de la quimiotaxis de neutrófilos, leucocitos polimorfonucleares (PMN), al tejido pulmonar, la inhibición de las citocinas (IL-8); la supresión 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.

Los pacientes que presentan como comorbilidades afecciones del sistema cardiovascular, padecen de un proceso inflamatorio crónico que empeora su situación de salud en presencia de la COVID, se hace necesario la utilización de estos medicamentos.⁽¹⁴⁾

La respuesta inflamatoria es un mecanismo de defensa inmune natural, cuando el virus infecta las células innatas estas secretan TNF α , IL 1, IL 6, IL8 (citocinas); Interferón Alfa y Beta (INFB, INF α) activan el sistema del complemento, los neutrófilos, los macrófagos, los mastocitos y las asesinas naturales (NK) e interleucina 12 (IL12). El INFB e INF α interfieren con la replicación viral y la IL12 polariza hacia una respuesta Th1 o linfocito T cooperador.

El TNF α y las Interleucina (IL 1, IL 6, IL8) actúan sobre el hipotálamo y aumentan la temperatura, reducen la replicación viral y bacteriana. La IL 8 funciona como molécula de atracción a los neutrófilos en la zona que está siendo atacada por el virus (quimiotaxis). Los macrófagos fagocitan los microorganismos, a los neutrófilos muertos; al tejido necrótico y producen mediadores inflamatorios de fase aguda. Las NK producen Interferón γ , citocina Th1, que incrementa la expresión de moléculas presentadoras de péptidos (MPP) y la activación de las propias NK. ^(11, 14)

2.3. Centros de aislamiento para sospechosos de alto riesgo.

○

- Inhibidores 3-quimotripsina como la proteasa. Relación con la inmunología.

En este grupo están el lopinavir-ritonavir (Kaletra) y el darunavir. Kaletra es un medicamento de combinación oral aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) que se utiliza en dosis fijas para el tratamiento y la prevención del VIH/SIDA. Se combina lopinavir con una dosis baja de ritonavir, se demuestra la actividad in vitro contra otros nuevos coronavirus mediante la inhibición de la proteasa similar a la 3-quimotripsina. Tiene actividad potencial para el SARS-CoV y MERS-CoV; se unen a M pro, una enzima clave para replicación de coronavirus que puede suprimir su actividad.

Otros estudios clínicos^(15,16) demuestran que el momento de la administración durante la fase de replicación viral pico temprana de 7 a 10 días iniciales es importante porque el inicio tardío de la terapia con lopinavir-ritonavir no tiene efecto en los resultados clínicos.

- Cloroquina e Hidroxicloroquina. Inhibidores de la entrada y endocitosis. Relación con la inmunología.

Son medicamentos utilizados para el tratamiento de la malaria y enfermedades autoinmunes, han demostrado un posible efecto contra SARS-CoV 1 y SARS-CoV 2 in vitro, en la práctica clínica. Un estudio realizado^(17,18) en 2005, encuentra que la Cloroquina eleva el pH endosómico e inhibe los pasos dependientes del pH en el proceso de replicación viral, es eficaz para mitigar la propagación de la infección a otras células huésped.

En febrero de 2020, se demuestra que ambos medicamentos reducían la enfermedad de la COVID-19. La Hidroxicloroquina es más potente que la Cloroquina con un perfil de seguridad más tolerable en la neumonía por la COVID-19, mejora los hallazgos en las imágenes

pulmonares, promueve una conversión negativa al virus y acorta el curso de la enfermedad. Ambos medicamentos tienen numerosos efectos secundarios como: la retinopatía, hipoglucemia, arritmias y cardiomiopatía e interacciones extensas con otros, lo que afecta la dosis terapéutica y la mitigación de la enfermedad.

Autores^(14,17,18, 19) muestran en su estudio que la Hidroxicloroquina asociada a la azitromicina es eficaz para eliminar el transporte nasofaríngeo viral de SARS-CoV-2 con la COVID-19 de 3 a 6 días. En Cuba se utiliza la Cloroquina como parte del protocolo contra la COVID-19 y ha dado resultados efectivos, debe tenerse en cuenta las contraindicaciones para su uso y las posibles reacciones adversas.

2.4. Unidades de atención a pacientes graves y críticos.

En esta etapa se utilizan los medicamentos inhibidores de la entrada y endocitosis del virus como la cloroquina, la eritropoyetina, el péptido CIGB 258 con el anticuerpo monoclonal Itolizumab, el Surfacen, la Dexametasona, los Inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, la Enoxaparina y el plasma de individuos inmunizados. El tratamiento y la dosificación están en dependencia de la gravedad del paciente.⁽⁶⁾

○ Eritropoyetina y su relación con la inmunología.

La eritropoyesis es la producción de los glóbulos rojos, se inicia durante el periodo prenatal en las paredes del saco vitelino, desde el segundo mes en el hígado y los órganos linfoides, a partir del quinto mes en la médula ósea roja de los huesos.

La eritropoyesis está controlada por las células peritubulares de la corteza renal que perciben una disminución en el aporte de oxígeno y aumenta la secreción de eritropoyetina, hormona que estimula una expansión de los progenitores eritroides en la médula ósea y aumenta el número de eritrocitos en la sangre.

Los eritrocitos, transportan oxígeno (O₂) de los pulmones a los órganos corporales y dióxido de carbono (CO₂) hasta los pulmones. La eritropoyetina recombinante cubana se utiliza en la insuficiencia renal y ha sido incluida en el tratamiento paliativo para la COVID-19 en estado grave, crítico y con antecedentes de disfunción renal crónica.^(6, 11)

○ Tratamiento antitrombótico. Enoxaparina sódica y su relación con la inmunología.

La enoxaparina 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.

En un estudio realizado,⁽¹⁶⁾ en 183 pacientes con esta enfermedad, hace referencia a que en un 71.4 % de los no sobrevivientes y en 0.6 % de los sobrevivientes, se cumple con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para coagulación vascular diseminada (CID) ,asociada a un aumento de la viscosidad de la sangre, tras tratamientos de larga duración, 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.

Los pacientes con el SARS-CoV-2 tienen riesgo de desarrollar sepsis asociada con disfunción orgánica con expresión del factor tisular y factor Von Willebrand, Tormenta de citocinas, la circulación libre de trombina, no controlada por los anticoagulantes naturales puede activar las plaquetas y estimular la fibrinólisis en las últimas etapas de la neumonía.

Los niveles de marcadores de fibrina (dímero D y productos de degradación de la fibrina o FDP) estaban elevados moderada o en todas las muertes, hallazgo que sugiere 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.⁽²⁰⁻²⁴⁾

- Péptido CIGB 258 y Anticuerpo monoclonal Itolizumab y su relación con la inmunología.

En Cuba, se introduce el anticuerpo monoclonal Itolizumab y el péptido CIGB 258 como tratamientos en los pacientes graves, actúan en la fase de la enfermedad donde se amplifican los mecanismos de respuesta innata, por los mecanismos adquiridos ante la enorme capacidad de división del virus, frenan a tiempo las consecuencias de la tormenta de citocinas inflamatorias que causan la extravasación masiva de sustancias y líquidos en los pulmones y mejora el distrés respiratorio.

El péptido CIGB 258 es una molécula inmunomoduladora, se deriva de la proteína celular de respuesta al estrés, conocida como HSP60 por el término en inglés heat shock protein 60, ha demostrado que es seguro, con evidencias de eficacia en un estudio clínico fase I en pacientes con artritis reumatoide, logra reducir la actividad clínica e incluye la sinovitis y el edema en las manos.

El Itolizumab es un anticuerpo monoclonal que se desarrolla en el Centro de Ingeniería Molecular para el tratamiento de linfomas y leucemias, es capaz de bloquear la proliferación y activación de los linfocitos T, reduce la secreción de citocinas proinflamatorias en la respuesta inmunológica innata. En Cuba, se utiliza con éxito en el tratamiento de artritis reumatoide y la soriasis, no provoca eventos adversos severos.^(11,22,23,25)

- ¿Qué son los anticuerpos monoclonales?

Son anticuerpos idénticos producidos en el laboratorio por un solo tipo de célula del sistema inmune, todos los clones provienen de una sola célula madre. Se unen en cualquier molécula con carácter antigénico y tienen una alta especificidad al reconocer un único epítipo (Secuencias virales que inducen la respuesta inmune, con las que interactúan sus efectores). Las funciones de los anticuerpos monoclonales son: el bloqueo de una respuesta mediada por citocinas, la marcación de células tumorales; desencadenan señales intracelulares

inductoras de la apoptosis, transportan sustancias radioactivas y potencian la respuesta inmunológica de las células T.⁽¹¹⁾

- Remdesivir. Inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral.

El Remdesivir (GS-5734) es un análogo nucleótido que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolla como tratamiento para la enfermedad provocada por el virus del Ébola, en modelos de experimentación con animales, ha actuado en contra de una amplia gama de virus de ARN entre ellos el SARS y el MERS.

Ensayos clínicos^(26,27) llevados a cabo por la Universidad de Chicago en los Estados Unidos hacen referencia a la capacidad de este fármaco para curar el SARS-CoV-2 en menos de una semana. A pesar de su alta potencia in vitro contra SARS-CoV-2 se han registrado efectos secundarios como: inflamación del hígado, sudoraciones; malestares y presión arterial baja, no se poseen conocimientos sobre su eficacia, se excluye del protocolo cubano.

- Dexametasona y su relación con la inmunología.

Es un corticoide que tiene propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas en el tratamiento de patologías como: el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); el distrés respiratorio agudo, las alergias broncopulmonares; nasales, cutáneas y oculares. 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 un tercio de los que necesitan ventilación artificial y un quinto de los que reciben oxígeno.

El tiempo de acción del fármaco es prolongado y su efecto es 7,5 veces superior a la de otros corticoides como la prednisona y la prednisolona, 30 veces mayor que el de la hidrocortisona, reduce los síntomas asociados a la COVID; pero no trata la causa que lo genera.^(11,28)

- Surfacen y su relación con la inmunología.

En Cuba se produce y se registra desde 1995 el surfactante pulmonar exógeno de origen porcino (Surfacen). Tiene una composición de fosfolípidos (95 %), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), proteínas hidrofóbicas (SP-B y SP-C) que constituyen 1.5 % y otros lípidos (3.5 %).

Las moléculas de surfactante se extienden por la superficie alveolar, una porción del fosfolípido es hidrófila y se disuelve en el agua que reviste los alvéolos, la porción lipídica es hidrófoba y se orienta hacia el aire, forma una capa en contacto con él, esto disminuye la tensión superficial alveolar e impide su colapso.⁽²²⁾

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) es la principal causa de mortalidad por COVID-19 en un 14 % de los pacientes contagiados. Autores⁽³⁰⁾ explican que el (SARS-CoV-2) penetra en la célula y emplea como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

La ACE 2 pulmonar está situada en los neumocitos tipo II, 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.

Autores,⁽³¹⁾ en un análisis histológico de tejidos pulmonares postmortem de fallecidos con COVID-19, encuentran características de las fases exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa como: la congestión capilar, necrosis e hiperplasia de neumocitos; membrana hialina, edema intersticial; atipia reactiva, y trombos de plaquetas y fibrina.

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.^(29,30,31,32,33)

- Plasma hiperinmune y su relación con la inmunología.

Ha sido propuesto como una opción en la prevención y el tratamiento de los pacientes afectados por la COVID-19. 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.⁽¹¹⁾

La infección viral induce una respuesta inmune que incluye la producción de anticuerpos y sus mecanismos específicos que confieren protección ante el virus. Los pacientes infectados los presentan en una concentración que puede ser intensa en algunos individuos y constituye la base para el diagnóstico serológico.

La unión de los anticuerpos 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.

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.^(34,35)

- ¿Qué es la inmunidad pasiva?

El proceso de inmunidad en el organismo humano se clasifica en innata o natural, es con la que nacemos y la adaptativa o específica la que produce células defensivas y anticuerpos específicos para un único germen. La inmunidad adaptativa puede subclasificarse según el orden en natural, artificial, pasiva, activa.

Cuando la madre lacta a su hijo, le pasa en la leche los anticuerpos, se produce la inmunidad natural pasiva, el individuo no produce los anticuerpos, son aportados por la madre. En el caso de la inmunidad adaptativa artificial pasiva, se le introducen vacunas o plasma hiperinmune con los anticuerpos específicos para un determinado germen.⁽¹¹⁾

CONCLUSIONES

Se concluye que no hay tratamiento específico establecido, a partir de experiencias internacionales y nacionales, Cuba aprueba protocolos y medidas que responden a la interacción básica clínica en el desarrollo profesional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends [Internet]. 2020 Mar [citado 17 Abr 2020];14(1):64-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037389/>
- 2.Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];1-10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
- 3.World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2020 [citado 17 Abr 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1279870/retrieve>
- 4.Pan H, Zhang G, Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, et al. Clinical features and treatment of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];1-37. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340549706_Clinical_features_and_short-term_outcomes_of_221_patients_with_COVID-19_in_Wuhan_China
- 5.Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];109(6);100-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202343>
- 6.Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Actualización epidemiológica. Nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2020 [citado 17 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/58298/download?token=VbunRrIR>
- 7.Baynes J, Dominiczak MH. Bioquímica Médica. Libro de Consulta 5ta ed. Columbia: El Sevier; 2019.
- 8.Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];19(Supl.):e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328/2577>
- 9.X. Li. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];10(1). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>
- 10.Sanders J. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA [Internet]. 2020 Abr [citado 17 Abr 2020];323. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
- 11.Pérez Martín OG, Vega García IG. Inmunología en el humano sano. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.

12. Cardellá Rosales L, Fernández Hernández R. Bioquímica Médica. Metabolismo intermediario y su regulación. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999.
13. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause-China [Internet]. Berna: World Health Organization; 2020 [citado 13 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
14. Caballero A, Caballero AD. Síndrome de distrés respiratorio agudo. En: Caballero A, Domínguez M, Pardo A, Abdo A, eds. Terapia Intensiva [Internet]. La Habana: Ecimed: 2019 [citado 13 Mar 2020]:132-81. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3601/2755>
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Thuan Hoang V, Meddeb L, Mailhe M. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 Mar [citado 13 Mar 2020];55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/>
16. Coutard B. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furinlike cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral Research [Internet]. 2020 Abr [citado 13 Mar 2020];176. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
17. Coutarda C, Valleb X, de Lamballerie B, Canardb NG, Seidahc E. Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development. Antiviral Research [Internet]. 2020 Apr [citado 17 Abr 2020];178. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>
18. Gendrot M, Javelle E, Le Dault E, Clerc A, Savini H, Pradines B. Chloroquine as prophylactic agent against COVID-19. Int J of Antimicrobial Agents [Internet]. 2020 [citado 16 Abr 2020];55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152897/>
19. Cortegiani G, Ingoglia MI. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care [Internet]. 2020 Mar [citado 20 Abr 2020];55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173110/>
20. Fantini J, Di Scala CI. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. Int J Antimicrobial Agents [Internet]. 2020 Abr [citado 17 Abr 2020];55(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920301102>
21. Cepero Llauger K, Pardo Ramírez I, Gómez León M. Respuesta inmunitaria y trombótica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la neumonía por SARS-CoV-2. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 14 May 2020];10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/782/820>
22. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnóstica y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). CorSalud [Internet]. 2020 [citado 14 May 2020];12(1):60-3. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1096>
23. Guyton AC, Hall JE. Fisiología Médica. 11ed. New York: Editorial Elsevier Saunders; 2017.
24. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Pathologic Basis of Disease. 8va ed. India: Editorial Elsevier. 2010.
25. Carlos WG, Cruz CSD, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. Am J Respir Critic Care Med [Internet]. 2020 [citado 14 May 2020];201(4):7-8. Disponible en:

- https://salud.edomex.gob.mx/hraez/documentos/ensenanza_inv/covid/epidemiologia/Novel_Wuhan_2019-nCoV_Coronavirus.pdf
26. Ministerio de Salud Pública. Protocolo Nacional MINSAP vs COVID-19 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 14 May 2020]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-2.pdf>
27. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* [Internet]. 2018 [citado 14 May 2020];9(2). Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/9/2/e00221-18>
28. Clinical Trials Arena [Internet]. London: ©Copyright 2021 Verdict Media Limited; 2021 [citado 14 May 2020]. Disponible en <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/remdesivir/#:~:text=Credit%3A%20NIAID%20RML,Remdesivir%20is%20an%20investigational%20antiviral%20drug%20being%20developed%20by%20Gilead,approved%20for%20any%20indication%20globally.>
29. Jin Y-H, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [citado 14 May 2020];7(1):4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003341/>
30. Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 [citado 27 Abr 2020];16;181(2):271-80.e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>
31. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet*. [Internet]. 2020 [Citado 27/09/2020]; 20:1135–40. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30434-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30434-5/fulltext)
32. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 20 Abr 2020];323(13):1239-42. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
33. Díaz Casañas E, Rodríguez Moya VS, Montes de Oca Martínez N. Surfactante pulmonar: posible intervención frente al nuevo Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021]; 19(0). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3361>
34. Blanco Hidalgo O, Beltrán Núñez A, González Rodríguez D, Sánchez Calero J, Fernández Limia O, Faure García R, et al. Some anti-inflammatory properties of a natural pulmonary surfactant: Surfacen. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* [Internet]. 2000 [citado 20 Abr 2020];9(3):201-2. Disponible en: <https://cronfa.swan.ac.uk/Record/cronfa19714/Description>
35. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* [Internet]. 2021 [citado 4 May 2020];130(4):1545-8. Disponible en: http://www.sah.org.ar/pdf/covid-19/138003_2-20200318025412-covered-253bed37ca4c1ab43d105aefdf7b5536.pdf

Conflicto de intereses.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés para la publicación del artículo.

Citar como: Rodríguez López IR, Hernández Gil E. Manejo de la COVID-19 en Cuba. Su relación con la inmunología. Medimay [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 28(1):105-22. Disponible en:

<http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1948>

Contribución de autoría.

Participación según el orden acordado por cada uno de los autores de este trabajo.

Autor

Lic. Irma Regina Rodríguez López

Lic. Ernesto Hernández Gil

Contribución

Conceptualización, investigación, visualización, redacción (borrador inicial, revisión y edición).

Conceptualización, investigación, redacción (borrador inicial, revisión y edición).

Este artículo se encuentra protegido con [una licencia de Creative Commons Reconocimiento- No Comercial 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos, siempre que mantengan el reconocimiento de sus autores.

