

## Alternativas terapéuticas para el control de la covid-19

### Therapeutic alternatives for the control of covid-19

Álvaro Lissabet Magaña <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7957-1575>

<sup>1</sup> Filial de Ciencias Médicas "Lidia Doce Sánchez". Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Mayarí. Holguín, Cuba.

**\*Autor para la correspondencia. correo electrónico:** [alvaroelissabet@gmail.com](mailto:alvaroelissabet@gmail.com)

**Recibido:** 02/08/2022

**Aprobado:** 05/12/2022

#### RESUMEN

**Introducción:** La COVID-19, enfermedad que ha tenido gran repercusión en la sociedad y la comunidad médica mundial es responsable de exageradas cifras de mortalidad, que la han convertido en una emergencia de salud.

**Objetivo:** Describir las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la COVID-19.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica consultando las bases de datos SciELO, EBSCO, PubMed, Elsevier, Medline, Dialnet y revistas de acceso abierto, con los siguientes descriptores: Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Terapéutica, en idioma español e inglés. De un total de 43 referencias se seleccionaron 28 según los criterios de inclusión.

**Desarrollo:** La alta capacidad de contagio de este virus, representó el principal problema para su control y conllevó a la activación de protocolos para la detención de su diseminación. Numerosos laboratorios en la actualidad buscan un tratamiento que elimine la infección, ya sea

con medicamentos que forman parte de la industria farmacéutica, o bien buscando nuevas alternativas más específicas.

**Conclusiones:** Se concluyó que el principal tratamiento puede ser el manejo de los síntomas y herramientas de soporte en los casos graves, además de la aplicación de fármacos anti-SARS-CoV-2 y rutas terapéuticas incluidas en el protocolo cubano.

**Palabras clave:** Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, terapéutica

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19, a disease that has had a great impact on society and the world medical community is responsible for exaggerated mortality figures, which have turned it into a health emergency.

**Objective:** To describe the therapeutic alternatives for the treatment of COVID-19.

**Method:** A bibliographic review was carried out consulting SciELO, EBSCO, PubMed, Elsevier, Medline, Dialnet and open access journals databases, with the following descriptors: Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Therapeutic, in Spanish and English languages. Out of a total of 43 references, 28 were selected according to the inclusion criteria.

**Development:** The high contagious capacity of this virus represented the main problem for its control and led to the activation of protocols to stop the outbreak. Numerous laboratories are currently looking for a treatment that eliminates the infection, either with drugs that are part of the pharmaceutical industry, or looking for new, more specific alternatives.

**Conclusions:** It was concluded that the main treatment can be symptom management and support tools for severe cases, in addition to the application of anti-SARS-CoV-2 drugs and therapeutic routes included in the Cuban protocol.

**Keywords:** Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, therapy

## Introducción

Los coronavirus se encuentran implicados en una gran variedad de enfermedades que afectan a los humanos, pueden ocasionar principalmente enfermedades respiratorias y entéricas debido tropismo que presenta el virus al epitelio de estos sistemas. Según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, pertenecen a la familia Coronaviridae.<sup>(1)</sup>

Son virus esféricos, con un diámetro aproximado de 125 nm, nucleocápside helicoidal, genoma ARN de cadena simple, lineal y de sentido positivo. Poseen glicoproteínas distribuidas por la superficie externa de la envoltura por tanto el aspecto de corona solar.<sup>(2,3)</sup>

El virus es altamente contagioso y se transmite fácilmente por aerosol de las secreciones nasales. Existen dos virus con similar vía de trasmisión y patogenia reportados con una década de diferencia, el primero en 2002 en la provincia de Guangdong, China, llamado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el otro en 2012 en Arabia Saudita se aisló el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).<sup>(3,4)</sup>

En China se estableció la identificación oportuna de enfermedades emergentes y reemergentes producidas por virus, luego de las epidemias del SARS-CoV y MERS-CoV. La vigilancia incluye la observación y control del caos de neumonía de origen desconocido, que cumplan con los siguientes criterios: recuento de linfocitos bajos, signos radiológicos de neumonía, fiebre superior a 38oC y no mejoría de los síntomas después de cinco días con tratamiento antimicrobiano.<sup>(5)</sup>

El 31 de diciembre de 2019, la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, informó sobre un grupo de casos de neumonía con etiología desconocida de características graves. El 30 de enero de 2020, el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote era una emergencia de salud pública de importancia internacional, aceptando los consejos del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional. El 11 de febrero, siguiendo las mejores prácticas de la OMS para nombrar nuevas enfermedades infecciosas humanas, se denominó a la enfermedad, COVID-19, oficialmente identificado como SARS-CoV-2, debido a que es un agente diferente a los coronavirus causantes del (SARS-CoV) y (MERS-CoV).<sup>(5)</sup>

En la región de las Américas, se reportan 2 049 566 casos confirmados; 44,58% es el total de los casos reportados en el mundo con 123 091 fallecidos hasta el 17 de mayo de 2020 para una letalidad de 6,01%; los Estados Unidos de América es el país con mayor cantidad de casos reportados, pues sobrepasa 923 000 casos confirmados y 52 234 fallecidos.<sup>(5,6)</sup>

En Cuba, hasta el 17 de mayo de 2020 se reportaron 1 881 casos confirmados con la enfermedad para 79 fallecidos, 970 pacientes ingresados en vigilancia clínico-epidemiológica y otras 1 505 altas.<sup>(6)</sup>

Actualmente no existe un tratamiento específico para la enfermedad, brindándose tratamiento de soporte para todos los casos. Aunque ante las experiencias que se han adquirido desde el inicio de la pandemia; así como los estudios e investigaciones realizados se han desarrollado nuevas alternativas terapéuticas ante esta nueva emergencia de salud. Estos antecedentes condujeron a la realización de esta revisión con el objetivo de describir las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la COVID-19.

## Método

Se realizó una revisión bibliográfica, para ello la búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos: SciELO, EBSCO, PubMed, Elsevier, Medline, Dialnet y revistas nacionales e internacionales de acceso abierto, empleando los términos: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Terapéutica, en los idiomas español e inglés. Se seleccionaron 28 referencias con disponibilidad de texto completo. Para su utilización, las publicaciones encontradas se sometieron a los criterios de inclusión de la revisión: pertinencia con la temática del estudio, que describieran las principales rutas terapéuticas contra la COVID-19, haber sido publicadas entre los últimos cinco años, ser artículos de revisión, originales, presentaciones de casos, tesis, etc.; con disponibilidad de texto completo.

Se excluyeron las publicadas previas al año 2012, que no abordaran la temática de la investigación, así como cartas al editor, editoriales y comentarios breves. De los artículos seleccionados según el objetivo de la investigación, se evaluaron inicialmente títulos y resúmenes. En aquellos en los que el resumen no arrojó información suficiente para su selección

se realizó la lectura del texto completo. De los 43 elementos encontrados, 28 (65%) cumplieron con estos criterios, con los cuales se realizó la presente investigación.

## Desarrollo

Actualmente no existe un tratamiento específico para la COVID-19 que haya demostrado altas tasas de efectividad; sin embargo, según la fisiopatogenia descrita hasta la fecha y experiencias en los brotes de SARS-COV y MERS-COV, se pueden utilizar medicamentos que intervengan directamente sobre las fases de replicación viral.<sup>(7)</sup>

Varios enfoques terapéuticos muy diferentes están en la línea de tratamiento para COVID-19: compuestos antivirales que inhiben los sistemas enzimáticos, aquellos que inhiben la entrada de SARS-CoV-2 en la célula y, finalmente, inmunomoduladores que en teoría reducen la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociado que se manifiesta en caso severo.<sup>(7)</sup>

En una guía provisional, la OMS declaró el 13 de marzo del año 2020 que “no hay evidencia actual para recomendar ningún tratamiento anti-COVID-19 específico” y que el uso de la terapéutica en investigación “debe realizarse bajo ensayos, aleatorizados y controlados éticamente”.<sup>(7)</sup>

### **Inhibidor de la fusión de membrana de la envoltura viral**

Umifenovir (Arbidol) es un medicamento antiviral de amplio espectro aprobado como inhibidor de la fusión de membranas en Rusia y China para la profilaxis y el tratamiento de la gripe. Las directrices chinas lo recomiendan para COVID-19. Según un comunicado de prensa chino, puede inhibir la replicación de SARS-CoV-2 en bajas concentraciones de 10-30  $\mu\text{M}$ .<sup>(8)</sup>

En el pequeño estudio retrospectivo y no controlado en casos leves a moderados de COVID-19 de Ribot Reyes,<sup>(9)</sup> 16 pacientes que fueron tratados con umifenovir 200mg TID oral y lopinavir/r como monoterapia durante 5 y 21 días. En el día 7 (día 14), en el grupo de combinación, las muestras nasofaríngeas de SARS-CoV-2 se negativizaron en el 75% (94%), en comparación con el 35% (53%) con lopinavir/r en monoterapia.

Las guías de prevención y tratamiento para COVID-19 en países como China e Italia, recomiendan el uso de arbidol por vía oral a una dosis de 200 mg para adultos, 3 veces/día, con duración del tratamiento no mayor a 10 días.<sup>(10,11)</sup>

Se considera que aún se necesitan estudios aleatorizados y prospectivos de mayor magnitud para sustentar el beneficio potencial de arbidol y, que acorde a lo anterior, en la actualidad varios de estos ensayos clínicos están en curso.

### **Inhibidores de la TMPRSS2**

Camostat y Nafamostat (Mesilato) son inhibidores de proteasas. Inhiben la tripsina ( $K_i=1nM$ ) y diversas proteasas inflamatorias, incluidas la plasmina, calicreína y trombina.<sup>(12)</sup>

Según Pérez Abreu,<sup>(12)</sup> el Camostat inhibe la incorporación del SARS-CoV y la glucoproteína de la superficie SARS-CoV-2 en partículas pseudotipadas del virus de la estomatitis vesicular en células vero, células Calu-3 y células epiteliales pulmonares humanas primarias cuando es administrado a una concentración de 10  $\mu M$ . Reduce el número de equivalentes genómicos de SARSCoV-2, un marcador de infección, en las células Calu-3. También inhibe la función del canal de sodio en células epiteliales respiratorias humanas y mejora el aclaramiento mucociliar planteado por Gamboa Díaz.<sup>(13)</sup>

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

Se sugiere para el tratamiento la administración de dos pastillas de 100 mg tres veces al día durante cinco días.<sup>(13)</sup>

### **Interferones**

El Interferón es un compuesto natural cuya función va dirigida a crear un mecanismo de inhibición en el primer nivel de respuesta del organismo, se divide en tres tipos: beta ( $\beta$ ), alpha ( $\alpha$ ) y el gamma ( $\gamma$ ). Los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  han sido estudiados para coronavirus, demostrado en este último la actividad frente al MERS-CoV.<sup>(12, 13)</sup>

Cuando se le administra el interferón a un individuo, actúa de inmediato, y si no, le genera mecanismos que faciliten el anticuerpo. Si se logra mantener en sangre adecuadamente, por lo general se obtiene un nivel de respuesta muy efectivo ante los virus.<sup>(14, 15, 16)</sup>

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

### **Profilaxis de la trombosis venosa profunda**

En un estudio realizado por Rodríguez Monteagudo,<sup>(17)</sup> con datos de 183 pacientes, se hace referencia a que en 71,4% de los no sobrevivientes, y en 0,6% de los sobrevivientes, se cumplen los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para coagulación intravascular diseminada (CID). Este hallazgo solo se confirmó a nivel de laboratorio, pues el estudio no menciona que existiera sangrado indicador de una CID manifiesta.

Según Pérez Abreu,<sup>(18)</sup> los pacientes que presentan infección viral tienen riesgo de desarrollar sepsis asociada con disfunción orgánica. La sepsis está bien establecida como una de las causas de CID, pues cuando los monocitos y las células endoteliales se activan comienzan a liberar citoquinas después de la lesión, con expresión del factor tisular y factor von Willebrand.

La circulación libre de trombina, no controlada por los anticoagulantes naturales, puede activar las plaquetas y estimular la fibrinólisis.

Según el estudio, en las últimas etapas de la neumonía por el nuevo Coronavirus, los niveles de marcadores de fibrina (dímero D y FDP) se elevaron moderada o notablemente en todas las muertes, lo que sugirió una activación de la coagulación y una condición secundaria de hiperfibrinólisis en estos pacientes.<sup>(19)</sup>

Debido a esto, la COVID-19 está causando trastorno de la coagulación, por lo que se recomienda la utilización de manera profiláctica de la enoxaparina, la cual se aplica según la presencia o no de factores mayores de trombosis, el aclaramiento de creatinina y el peso del paciente.<sup>(20)</sup>

Se considerarán factores de mayor riesgo trombotico en los pacientes con la COVID-19, las formas graves con las siguientes alteraciones: proteína C reactiva >150 mg/L, dímero D >1500 ng/mL, ferritina >1000 ng/mL, linfocitopenia <800x10<sup>6</sup>/L, IL-6 >40 pg/mL y dímero-D >3000 ng/ml. Además, antecedentes personales o familiares de enfermedad trombotica venosa y antecedentes personales de enfermedad trombotica arterial. Trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, gestación y terapia hormonal sustitutiva.<sup>(18, 21)</sup>

La dosis profiláctica de enoxaparina para pacientes sin factores mayores de riesgo trombotico, con un aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min con peso menor de 80 Kg, 80 a 100 Kg y mayor de 100 Kg se utiliza a dosis de 40 mg/24h sc, 60mg/24h, y 40mg/12h, respectivamente. Los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min con peso menor de 80 Kg y mayores de 80 se utiliza dosis de 20 mg/24h sc y 40 mg/24h sc respectivamente.<sup>(18, 22)</sup>

Los pacientes con factores mayores de riesgo trombotico y aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min se utiliza la Enoxaparina en dosis de 1mg / Kg / 24h s.c. y en los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min la dosis es de 0.5 mg /Kg / 24h s.c.<sup>(22)</sup>

## Vacunas

Distintas entidades están trabajando en encontrar vacunas contra el coronavirus. Una vacuna, basada en vectores de adenovirus, es desarrollada por un equipo de investigación en China; fue la primera en ser aprobada para el ensayo clínico. La primera fase de las pruebas clínicas se completó a finales de marzo y la segunda comenzó el 12 de abril de 2020. Se trata de la primera vacuna contra la COVID-19 a nivel mundial que ha entrado en la segunda etapa de ensayos clínicos, según la OMS.<sup>(18, 20)</sup>

Tomando el adenovirus defectuoso modificado como el vector, la vacuna porta el gen de proteína de espiga del coronavirus, la proteína de superficie principal usada por el virus para unirse a un receptor para invadir células, para que el cuerpo del sujeto produzca la memoria



inmunológica de la proteína. La segunda fase reclutará a 500 voluntarios e introducirá un grupo de control que recibirá placebo para evaluar mejor la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna.<sup>(20, 21)</sup>

A nivel mundial, se están desarrollando alrededor de 200 vacunas contra el COVID 19 y 23 de ellas han avanzado a ensayos clínicos de fase 3 (hasta finales de marzo de 2021). Aunque ningún otro país latinoamericano ha desarrollado una vacuna propia, dos de los 23 ensayos de fase 3 actualmente en curso son cubanos: Soberana 02 y Abdala. Además, otras tres posibles vacunas cubanas están en fases anteriores de ensayo: Soberana 01, Soberana Plus y Mambisa.<sup>(21)</sup>

Las cinco vacunas cubanas en etapa de ensayos clínicos son de proteínas. Esto significa que contienen una parte de la proteína S utilizada por el virus para unirse a las células humanas, lo que genera anticuerpos neutralizantes que bloquean este proceso de unión.

Las vacunas Soberana son producidas por el Instituto Finlay en alianza con el Centro de Inmunología Molecular y el Centro Nacional de Biopreparados. El mecanismo de acción de estas vacunas consiste en insertar información genética en células de mamíferos superiores. Soberana Plus es la primera vacuna para pacientes con COVID 19 convalecientes que inicia la etapa de ensayos clínicos.<sup>(22)</sup>

Las otras vacunas, Abdala y Mambisa (una vacuna intranasal sin agujas), están siendo producidas por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Estas vacunas insertan información genética en un microorganismo unicelular menos evolucionado.<sup>(22)</sup>

## Remdesivir

Remdesivir, anteriormente conocido como GS-5734, es un profármaco monofosfato que sufre metabolismo a un análogo activo de nucleósido trifosfato de C-adenosina. Es un antiviral de amplio espectro con actividad in vitro contra Coronavirus, compite con la adenosina-trifosfato por la incorporación viral recién formada. Una vez incorporado al ARN viral en posición i, RDV-TP termina la síntesis de ARN en la posición i + 3. Porque RDV-TP no causa la terminación inmediata

de la cadena, el medicamento parece evadir la corrección de pruebas mediante la exoribonucleasa viral (enzima que escinde los inhibidores análogos de nucleótidos).<sup>(22,23,24)</sup>

En ensayos preclínicos, Remdesivir ha demostrado una actividad significativa contra Coronavirus y una alta barrera genética a la resistencia. Datos in vitro encontrados reflejan que el Remdesivir ejerce una potente actividad antiviral contra un caso confirmado de SARS-CoV2.<sup>(25, 26)</sup>

La seguridad y la farmacocinética de Remdesivir se evaluaron en ensayos clínicos de fase 1 de dosis única y dosis múltiples y demostró una farmacocinética lineal dentro de este rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas. La dosis actual bajo investigación es una dosis de carga única de 200 mg, seguida de una infusión diaria de 100 mg durante 9 días consecutivos. No se deben hacer ajustes hepáticos o renales en este momento, y no se recomienda el inicio en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml / min.<sup>(12,24,26)</sup>

Varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia de Remdesivir en pacientes infectados con SARSCoV-2 se están llevando a cabo actualmente. Uno de ellos es por la Universidad de Chicago en los Estados Unidos donde el especialista a cargo, en conferencia de prensa, hizo referencias a la capacidad de este fármaco para curar los síntomas de los pacientes en menos de una semana; a pesar de esto todavía se continúan ejecutando estos ensayos en otras instituciones.<sup>(10,24)</sup>

Ahora han surgido incertidumbres sobre los posibles efectos adversos como náuseas, vómitos, hemorragia rectal y toxicidad hepática. A pesar de su potencia in vitro alentadoramente alta contra SARS-CoV-2 y el éxito clínico en el tratamiento de la COVID-19, se han registrado efectos secundarios como inflamación de hígado, sudoraciones, malestares y presión arterial baja, además del poco conocimiento que se tiene sobre su eficacia y seguridad, por lo que se mantiene excluido del protocolo cubano planteado por Serra Hernández.<sup>(25)</sup>

Se considera que deberían ser usados todos los medicamentos disponibles aun cuando no se ha comprobado totalmente su seguridad, pero sí sus beneficios. Proponemos incluir en el protocolo cubano el Remdesivir por sus alentadores resultados, y menos efectos adversos que otros medicamentos.

## Ácido ascórbico (Vitamina C)

El ácido ascórbico o vitamina C, es una vitamina hidrosoluble presente en frutas y vegetales tales como los cítricos y las verduras frescas que es necesario para la formación y la reparación del colágeno. Es oxidado, de forma reversible a ácido dehidroascórbico, estando ambas formas implicadas en las reacciones de oxido-reducción. La vitamina C participa en el metabolismo de la tirosina, carbohidratos, norepinefrina, histamina, fenilalanina y hierro. Otros procesos que requieren del ácido ascórbico son la síntesis de lípidos, de proteínas y de carnitina; la resistencia a las infecciones; hidroxilación de la serotonina; mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos y respiración celular.

Se trata de una vitamina esencial, que no puede ser sintetizada por el ser humano, tiene numerosas propiedades biológicas comprobadas (antiinflamatorias, antioxidantes, inmunoestimulantes, antivirales) que pueden ser beneficiosas en pacientes con enfermedad por COVID-19, la investigación concuerda con lo planteado por Arévalo Ipanaqué.<sup>(26)</sup>

Además, es importante destacar que el ácido ascórbico tiene efectos sinérgicos probados cuando se combina con corticosteroides. Por lo tanto, se recomiendan esteroides en pacientes con COVID-19 en insuficiencia respiratoria. El beneficio del ácido ascórbico (sin corticosteroides) en pacientes con insuficiencia respiratoria grave parece ser limitado.

Jimenez Romero,<sup>(27)</sup> la vitamina C suprime la activación de NF- $\kappa$ B mediante la inhibición de la fosforilación inducida por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) de la quinasa kappa-B inhibitoria (quinasa I $\kappa$ B).

También es compatible con las funciones inmunes y protege contra la infección causada por un coronavirus. Estudios informaron que la vitamina C aumentó la resistencia de cultivos de órganos traqueales de embriones de pollo a la infección por coronavirus aviar.<sup>(27)</sup>

Tres ensayos controlados en humanos habían informado que había una incidencia significativamente menor de neumonía en grupos suplementados con vitamina C, lo que sugiere que esta vitamina podría prevenir la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio inferior bajo ciertas condiciones.<sup>(27)</sup>

El COVID-19 había sido reportado a causar infección del tracto respiratorio inferior, por lo que la vitamina C podría ser una de las opciones efectivas para el tratamiento del nuevo coronavirus. Si bien se desconoce la dosis óptima de ácido ascórbico, se sugiere 3 g IV cada 6 horas. Cabe señalar que en presencia de hierro libre (liberado de la ferritina), el ácido ascórbico puede tener efectos prooxidantes. Por lo tanto, la PCR y Ferritina deben ser monitoreadas de cerca; en aquellos pacientes que aumentan la Ferritina y la PCR, se debe considerar reducir la dosis.<sup>(28)</sup>

Ayala Valladolid,<sup>(28)</sup> plantea quemegadosis de vitamina C sobresaturan el suero con oxalato y puede provocar la deposición de tejido y la cristalización en el riñón y formar cálculos renales. La tiamina activa el glioxilato aminotransferasa la cual reduce al glioxilato a CO<sub>2</sub> y no a oxalato evitando la formación de cálculos renales.

## Conclusiones

El tratamiento para el COVID-19, es principalmente el manejo de los síntomas y herramientas de soporte en casos graves. Entre los fármacos anti-SARS-CoV-2 el Interferón y el Remdesivir destacan por sus alentadores resultados y menos efectos adversos que otros medicamentos, ambos incluidos en el protocolo cubano.

## Referencias bibliográficas

1. Ramos C. Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. Salud Pública Mex.2020 [citado 20/05/2020];62(2):225–227. Disponible en:

[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342020000200225&lng=es&nrm=iso](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342020000200225&lng=es&nrm=iso)

2. Lazcano Ponce E, Alpuche Aranda C. Alfabetización en salud pública ante la emergencia de la pandemia por Covid-19. Salud Pública de México. 2020 [citado 20/05/2020]; 62(3):317–26.

Disponible en:

[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

3. Gómez Guindal JA. Protocolo de atención a pacientes con síndrome coronario agudo en el Hospital de Fuerteventura durante la pandemia de COVID-19. CorSalud. 2020[citado 20/05/2020];12(1):109-113. Disponible en:

<http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/604>

4. Moreno Martínez FL, Moreno López FL, Oroz Moreno R. Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). CorSalud.2020 [citado 20/05/2020]; 12(1):3-17. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/588>

5. Monares Zepeda E, Chavarría Martínez U, Sánchez Díaz JS. Notas del manejo hemodinámico durante la guardia COVID-19. Rev Mex Anestesiol.2020 [citado 20/05/2020];43(2):140-114. Disponible en:

[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0484-79032020000200140&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0484-79032020000200140&script=sci_arttext)

6. Lorenzo Ruiz A, Díaz Arcaño K, Zaldívar Pérez D. La psicología como ciencia en el afrontamiento a la COVID-19: apuntes generales. Anales de la ACC.2020 [citado 02/12/2020]; 10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/839/856>

7. AuzaSantiváñez JC, Dorta Contreras AJ. La COVID-19 y los desafíos que impone para el profesional de la salud en Cuba. Rev Cubana Invest Bioméd.2020 [citado 02/12/2020]; 39(3): e836. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002020000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000300001&lng=es).

8. GuancheGarcell H. COVID-19. A challenge for healthcare professionals.RevHabanCienc Méd.2020 [citado 02/12/2020];19(2): e3284. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000200001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200001&lng=es).

9. Ribot Reyes VC, Chang Paredes N, González Castillo AL. Efectos de la COVID-19 en la salud mental de la población. RevHabanCienc Méd.2020 [citado 02/12/2020]; 19(Supl 1):3307.

Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000400008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400008&lng=es)

10. Díaz Rodríguez YL. Impacto desfavorable de la COVID-19 sobre el sistema nervioso. UnivMéd Pinareña.2020 [citado 02/12/2020]; 17(3): e567. Disponible en:

<http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/download/567/pdf>

11. Martínez Díaz E, Pérez Rodríguez R, Herrera Martínez L, Lage Dávila A, Castellanos Serra L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. Anales de la ACC.2020 [citado 02/12/2020];10(2).Disponible en:

<http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/906>

12. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. RevHabanCiencMéd. 2020 [citado 02/12/2020];19(2):e3254. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es)

13. Gamboa Díaz Y, Lugo Valdés M, García Vargas A, Dominguez Arencibia B, González García D. Retos y desafíos de la Biotecnología cubana en el enfrentamiento a la COVID-19. Infodir.2020 [citado 02/12/2020];33. Disponible en:

<http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/883>

14. Espinosa Ferro Y, Mesa Trujillo D, Díaz Castro Y, Caraballo Garcia L, Mesa Landín MÁ. Estudio del impacto psicológico de la COVID-19 en estudiantes de Ciencias Médicas, Los Palacios. Rev Cubana Salud Pública.2020 [citado 02/12/2020];46. Disponible en:

<http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2659>

15. Hernández Rodríguez J. Impacto de la COVID-19 sobre la salud mental de las personas. *Medicentro Electrónica*.2020 [citado 02/12/2020];24(3):578-594. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432020000300578&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300578&lng=es)

16. Peñalver Sinclay AG, Pérez Collado J, Borges Damas L, Peñalver Sinclay L, Sánchez Machado R, Torres Pérez B. Actividades educativas apoyadas en la intersectorialidad ante el enfrentamiento contra la COVID-19. *Infodir*.2020[citado 02/12/2020];0(33). Disponible en:

<http://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/907>

17. Rodríguez Monteagudo MA, Avello Martínez R, Morejón Giraldoni A, Rodríguez Monteagudo P, Avello Rodríguez A. Un análisis semanal de los casos confirmados a la COVID-19 en Cuba: primeros 70 días. *Medisur*.2020[citado 15/06/2020];18(3). Disponible en:

<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4722>

18. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Tamayo Velázquez O, Iparraguirre Tamayo AE, Besteiro Arjona ED. Alteraciones psicológicas en estudiantes de medicina durante la pesquisa activa de la COVID-19. *Medisan*.2020 [citado 15/06/2020];24(4):537-548. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192020000400537&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000400537&lng=es) .

19. Morales Contreras BN, Palencia Sierra JJ. Reflexiones del cuidado enfermero en tiempos de COVID-19. *EnfermInvestig*. 2020[citado 15/06/2020];5(3):71-78. Disponible en:

<https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/914>

20. Fuentes Bermúdez GP. Enfermería y COVID-19: reconocimiento de la profesión en tiempos de adversidad. *RevColombEnferm*.2020[citado 15/06/2020];19(1):e017. Disponible en:

<https://revistacolombianadeenfermeria.unbosque.edu.co/article/download/2970/2331>

21. Silva Belasco AG, Dezoti da Fonseca C. Coronavirus 2020. *RevBras Enferm*.2020 [citado 01/04/2021]; 73(2).Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>

22. Ponce Lino LL, Muñiz Tóala SJ, Mastarreno Cedeño MP, Villacreses Holguín GA. Secuelas que enfrentan los pacientes que superan el COVID 19. ReciMundo.2020[citado 01/04/2021];4(3):153-162. Disponible en:

<https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/858>

23. Peraza de Aparicio CX. Salud laboral frente a la pandemia del COVID-19 en Ecuador. Medisur.2020 [citado 01/04/2021];18(3):507-511. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2020000300507&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000300507&lng=es).

24. Montano Luna JA, Tamarit Díaz T, Rodríguez Hernández O, Zelada Pérez MM, Rodríguez Zelada DC. La pesquisa activa. Primer eslabón del enfrentamiento a la COVID-19 en el Policlínico Docente “Antonio Maceo”. RevHabanCienc Méd.2020 [citado 01/04/2021]; 19(Supl 1): e3413. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000400010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400010&lng=es)

25. Serra Hernández E, Agüero Uliver A, Parra Hijuelos C, Serra Parra LC, Agüero Rodríguez A. Estrategia de capacitación para la COVID-19. Holguín, 2020. CCM.2020 [citado 01/04/2021]; 24(3): 925-934. Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3737>

26. Arévalo Ipanaqué JM, Da Silva Tetzlaff AA, TiscarGonzalez V, Sanchez LP, Lobos Rodríguez RA, Velásquez Ramos LR, et al. Análisis multipaís de la gestión del cuidado de enfermería durante la pandemia por COVID-19. Rev Cubana Enferm.2020 [citado 01/04/2021];36(2020).Disponible en: <http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/3998>

27. Jimenez Romero N. Actuación de Enfermería en la unidad de Ictus durante la pandemia por COVID-19. Primer Simposio COVID 19 HHA;2020/11/23-2020/12/22.La Habana: Hospital Hermanos Ameijeiras,2020.Disponible en:

<http://convencionhha2020.sld.cu/index.php/SCovid19/C19hha/paper/viewPaper/626>



28. Ayala Valladolid D, Espinoza Moreno TM. Utilidad de la simulación clínica para lograr competencias en estudiantes de enfermería en tiempos de COVID-19. Rev Cubana Enferm.2020 [citado 01/04/2021];36(2020): e3946. Disponible en:

<http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/3946>

### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

### **Financiación**

La revisión fue autofinanciada.

### **Contribución de autoría**

**Conceptualización:** Álvaro Lissabet Magaña

**Redacción-borrador original:** Álvaro Lissabet Magaña

**Redacción-revisión:** Álvaro Lissabet Magaña

**Edición:** Álvaro Lissabet Magaña