

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alternativas terapéuticas ante la nueva emergencia mundial de salud: COVID-19

Therapeutic alternatives to the new global health emergency: COVID-19

Ismary Rodríguez Crespo¹ , Deyanis Ercía Rodríguez² ¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba²Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba Autor para la correspondencia: ismary0970301@gmail.com

 **Citar como:** Rodríguez Crespo I, Ercía Rodríguez D. Alternativas terapéuticas ante la nueva emergencia mundial de salud: COVID-19. Inmedsur [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 3(2): 51-57. Disponible en: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/88>

RESUMEN

Un nuevo brote de coronavirus surgió el pasado 31 de diciembre de 2019 en Wuhan, China, y disparó las alarmas entre la comunidad médica y el resto del mundo. Esta nueva especie de coronavirus fue denominada SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19 que ha provocado un gran número de casos y fallecimientos, convirtiéndose en una emergencia de salud pública a nivel mundial. Los autores se plantearon como objetivo principal describir las actuales alternativas terapéuticas para el manejo de la enfermedad COVID-19. Para ellos fueron consultadas un total de 29 fuentes bibliográficas, entre ellas revistas internacionales de alto impacto. Se concluyó que no se cuenta con mecanismo terapéuticos específicos para tratar la infección por el nuevo coronavirus, solo para el manejo de los síntomas y como soporte en casos graves, lo que pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar herramientas para detener la actual pandemia.

Palabras clave: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; terapéutica

ABSTRACT

A new outbreak of coronavirus emerged on December 31, 2019 in Wuhan, China, and triggered alarms among the medical community and the rest of the world. This new species of coronavirus was named SARS-CoV-2, causing the disease COVID-19 that has caused a large number of cases and deaths, becoming a public health emergency worldwide. The main objective of the authors was to describe the current therapeutic alternatives for the management of COVID-19 disease. A total of 29 bibliographic sources were consulted for them, including high-impact international journals. It was concluded that there is no specific therapeutic mechanism to treat infection with the new coronavirus, only for the management of symptoms and as a support in severe cases, which highlights the urgent need to develop tools to stop the current pandemic.

Key words: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; therapeutic

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus se encuentran ampliamente distribuidos e infectan humanos, mamíferos y aves, pueden ocasionar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. De acuerdo con el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, pertenecen al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*.¹

Se denominan coronavirus por la apariencia que dan bajo el microscopio electrónico parecido a una corona. Son virus envueltos, con un diámetro aproximado de 125 nm, genoma ARN de cadena simple, sentido positivo.^{2,3} Sobre la base de secuencias genéticas se sabe que todos los coronavirus humanos probablemente tienen un ancestro común, usan reservorios naturales o intermediarios en animales y tienen la capacidad de cruzar la barrera entre especies.⁴

Existen dos virus altamente patógenos y transmisibles, el primero reportado en 2002 en la provincia de Guangdong, China, nombrado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y una década después en 2012 en Arabia Saudita se aisló el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).^{2,4}

Posterior a las epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV, en China se establecieron estrategias para la identificación oportuna de virus emergentes y reemergentes. La vigilancia incluye la investigación y seguimiento de los casos de neumonía de etiología desconocida, así las neumonías que cumplan con los siguientes criterios: fiebre mayor de 38°C, recuento total de leucocitos normal o bajo, o recuento de linfocitos bajo, evidencia radiográfica de neumonía y no presentar mejoría en los síntomas después de tratamiento antimicrobiano por tres a cinco días, son sujetas a escrutinio.

El 31 de diciembre de 2019, el municipio 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, al aceptar los consejos del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional. El 11 de febrero, al seguir las mejores prácticas de la OMS para nombrar nuevas enfermedades infecciosas humanas, se denominó a la enfermedad, COVID-19, oficialmente iden-

tificado como SARS-CoV-2, debido a que es un agente diferente a los coronavirus causantes del SARS-CoV y del MERS-CoV.

Actualmente no existe un tratamiento específico para la enfermedad, se brinda 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. Los autores de la investigación se propusieron como objetivo describir las actuales alternativas terapéuticas para el manejo de la enfermedad COVID-19.

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 de este virus y experiencias anteriores en los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV, se pueden utilizar medicamentos que intervengan directamente sobre las fases de replicación viral.⁷

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 se supone que reducen la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociado que se ve en caso severo.⁷

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 controlados, aleatorizados y controlados éticamente".

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 μM .⁸

En un pequeño estudio retrospectivo y no controlado en casos leves a moderados de COVID-19, 16 pacientes que

fueron tratados con umifenovir 200mg oral y lopinavir/ritonavir (kaletra) como monoterapia durante 5 y 21 días. En el día 7, 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/ritonavir en monoterapia.⁹

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, tres veces/día, con duración del tratamiento no mayor a 10 días.^{10,11}

Cabe mencionar 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 ($K_i=1\text{nM}$) y diversas proteasas inflamatorias, incluidas la plasmina, calicreína y trombina.¹²

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 μM . Reduce el número de equivalentes genómicos de SARS-CoV-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. Se sugiere para el tratamiento la administración de 2 pastillas de 100mg 3 veces al día durante 5 días.^{12, 13}

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

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, alpha (que agrupa un amplio número de estos) y el gamma. Los interferones α y β han sido estudiados para coronavirus, demostrado en este último la actividad frente al MERS-CoV.¹²

Cuando se le administra el interferón a un individuo, actúa de inmediato, y si no, le genera mecanismos que le faciliten el anticuerpo. Si se logra mantener en sangre adecuadamente, por lo general se obtiene un nivel de respuesta muy efectivo ante los virus.^{12, 14}

En el protocolo cubano se utiliza el interferón alfa-2b como terapia preventiva en los centros de atención a sospechosos (bulbo diluido en 2 ml y administrar 1ml diario en cada fosa nasal, por 14 días), en hospitales, como terapia combinada en pacientes no ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (3 millones de unidades, por vía intramuscular, 3 veces a la semana, durante 4 semanas), y en UCI (3 millones de unidades, por vía intramuscular, en días alternos, por un mes).^{12, 15}

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

En un estudio realizado 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.^{16, 17}

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 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.^{12, 18, 19}

Debido a esto, la COVID-19 causa 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.²⁰

Se considerarán factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con la COVID-19, las formas graves con las

siguientes alteraciones: proteína C reactiva >150 mg/L, dímero D >1500 ng/mL, ferritina >1000 ng/mL, linfocitopenia <800x10⁶/L, IL-6 >40 pg/mL y dímero-D >3000 ng/mL. Además, antecedentes personales o familiares de enfermedad trombotica venosa y antecedentes personales de enfermedad trombotica arterial. Trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, gestación y terapia hormonal sustitutiva.^{18, 21}

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.^{18, 22}

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.²²

Vacunas

Distintas entidades trabajan para encontrar vacunas contra el nuevo coronavirus. Una vacuna, basada en vectores de adenovirus, se desarrolla 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 de 2020, y la segunda comenzó el 12 de abril del mismo año. 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.^{18, 20}

Al tomar 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, de esta forma el organismo humano produce 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.²⁰

Remdesivir

Remdesivir (RDV), 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 (ATP) por la incorporación viral recién formada. Una vez incorporado al ARN viral en posición i, termina la síntesis de ARN en la posición i + 3, pues el RDV 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).^{12,23,24}

En ensayos preclínicos, Remdesivir ha demostrado una actividad significativa contra coronavirus y una alta barrera genética a la resistencia. Datos in vitro encontrados reflejan que el remdesivir ejerce una potente actividad antiviral contra un caso confirmado de SARS-CoV-2.^{25,26}

La seguridad y la farmacocinética del 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.^{12,24,26}

Varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia de remdesivir en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se llevan 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.^{10,24}

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,¹⁴ además del poco conocimiento que se tiene sobre su eficacia y seguridad, por lo que se mantiene excluido del protocolo cubano.

Los autores consideran que, debido a la actual pandemia, sería útil considerar el uso todos los medicamentos disponibles aun cuando no se ha comprobado totalmente su seguridad, pero sí sus beneficios. La inclusión en

el protocolo cubano del remdesivir por sus alentadores resultados, y menos efectos adversos que otros medicamentos, sería una propuesta beneficiosa para el tratamiento actual.

Ácido ascórbico

El ácido ascórbico o vitamina C, es una vitamina hidrosoluble presente en frutas y vegetales tales como los cítricos y las verduras frescas.²⁷

El ácido ascórbico es necesario para la formación y la reparación del colágeno. Es oxidado, de forma reversible a ácido dehidroascórbico, y ambas formas se encuentran implicadas en las reacciones de oxidoreducción. 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.²⁷

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 la enfermedad COVID-19.²⁷

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. La vitamina C suprime la activación de NF- κ B mediante la inhibición de la fosforilación inducida por el factor de necrosis tumoral α (TNF α) de la quinasa kappa-B inhibitoria (quinasa IkB).²⁷

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.²⁸

Tres ensayos controlados en humanos informaron 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.²⁸

La COVID-19 causa 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 cada 6 horas.^{28, 29} Cabe señalar que en presencia de hierro libre (liberado de la ferritina), el ácido ascórbico puede tener efectos prooxidantes. Por lo tanto la ferritina debe ser monitoreada de cerca; en aquellos pacientes que aumenten sus concentraciones séricas por encima de los valores normales, se debe considerar reducir la dosis.

Megadosis 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 la glioxilato aminotransferasa la cual reduce al glioxilato a CO₂ y no a oxalato que evita la formación de cálculos renales.²⁹

CONCLUSIONES

La aparición continua de enfermedad por coronavirus en los últimos años proyecta una amenaza significativa para la salud pública mundial. Hoy en día no se cuenta con mecanismo terapéuticos específicos para tratar la infección por el nuevo coronavirus, lo que pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar herramientas para detener la actual pandemia y controlar las futuras nuevas variantes del virus. Actualmente, el tratamiento para la COVID-19, es principalmente el manejo de los síntomas y herramientas de soporte en casos graves. Los ensayos para la aceptación de terapias efectivas para el nuevo coronavirus se ven limitados por el reto de ejecutar estudios controlados durante un estado de emergencia. Los resultados de estos pueden no estar disponibles a corto plazo; por lo tanto, se debe valorar y analizar todas las evidencias para lograr retrasar la transmisión y optimizar las medidas de apoyo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron en la redacción, revisión y aprobación del artículo y su versión final.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [Internet]. (accessed 2020 May 4). Available in: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* [Internet]. 2016 (cited 2020 May 4); 24(6): 490-502. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125511/>
3. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* [Internet]. 2019 (cited 2020 May 4); 11:59. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357155/pdf/viruses-11-00059.pdf>
4. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 (cited 2020 May 4); 17: 181-192. Available in: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9.pdf>
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 6); 382(13): 1199-1207. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121484/pdf/NEJMoa2001316.pdf>
6. The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Li Q. An outbreak of NCIP (2019-nCoV) infection in China-Wuhan, Hubei Province, 2019-2020. *China CDC Weekly* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 6); 2(5): 79-80. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e3c63ca9-dedb-4fb6-9c1c-d057adb77b57>
7. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Diéguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 (citado 2020 May 6); 19(2): e_3254. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/articulo/view/3254/2505>
8. Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhaz J et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 6); 26(7): 917-921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182750/pdf/main.pdf>
9. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 6); 14: 22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156152/pdf/main.pdf>
10. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug. Discov. Ther.* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 6); 14 (1): 58-60. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/14/1/14_2020.01012/_pdf-char/en
11. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 6); 44:e40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105280/pdf/rpsp-44-e40.pdf>
12. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 6); 323(18): 1824-1836. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
13. Bittmann S, Luchter E, Moschüring Alieva E, Villalon G, Weissenstein A. COVID-19: Camostat and The Role of Serine Protease Entry Inhibitor TMPRSS2. *J Regen Biol Med* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 7); 2(2):1-2. Available from: https://www.maplespub.com/webroot/files/COVID-19-Camostat-and-The-Role-of-Serine-Protease-Entry-Inhibitor-TMPRSS2_1586456991.pdf
14. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 7); 55: 105982. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161506/pdf/main.pdf>
15. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Actualización epidemiológica. Nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2020. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/2020/01/28/nuevo-coronavirus-2019-ncov-actualización>
16. Carlos WG, Cruz CSD, Cao B, Pasnick S, Jamil S. COVID-19 Disease due to SARS-CoV-2 (Novel Coronavirus). *Am J Respir Critic Care Med* [Internet]. 2020 (cited 2020 May 7); 201: 7-8. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.2014P7>
17. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnóstica y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombotica Asociada a COVID-19 (RITAC). *CorSalud* [Internet]. 2020

(citado 2020 May 10); 12(1):60-3. Disponible en: <http://www.revcorosalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1110>

18. 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 2020 May 10); 10(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/782/821>

19. Mehta N, Mazer Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. Am J Emergency Medicine [Internet]. 2020 (cited 2020 May 10); 38: 1488-1493. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158837/pdf/main.pdf>

20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet [Internet]. 2020 (cited 2020 May 10); 395: 497-506. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)

21. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong P. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharmaceutica Sinica B [Internet]. 2020 (cited 2020 May 10); 10(5): 766-788. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102550/pdf/main.pdf>

22. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). An Pediatr (Barc) [Internet]. 2020 (citado 2020 May 10); 92(4):241.e1-241.e11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118614/pdf/main.pdf>

23. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrobial Agents [Internet]. 2020 (cited 2020 May 10); 55(3): 105955. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138178/pdf/main.pdf>

24. Islam Rabby I. Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review: Drugs for the Treatment Process of COVID-19. J Pharm Pharm Sci [Internet]. 2020 (cited 2020 May 10); 23(1): 58-64. Available from: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/31002/21552>

25. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development. Antiviral Research [Internet]. 2020 (cited 2020 May 10); 178: 104792. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>

26. Guangdi L, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. 2020 (cited 2020 May 12); 19:149-50. Available from: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-020-00016-0/17663286>

27. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? J Crit Care [Internet]. 2018 (cited 2020 May 12); 43: 230-234. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944117310596?via%3Dihub>

28. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. J Med Virol [Internet]. 2020 (cited 2020 May 12); 92:479-490. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25707>

29. Langlois PL, Manzanares W, Adjikari NJ, Lamontagne F et al. Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis JPEN [Internet]. 2019 (cited 2020 May 12); 43: 335-346. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jpen.1471>

Recibido: 20 de mayo de 2020

Aceptado: 4 de junio de 2020

Publicado: 1 de agosto de 2020



Este artículo de la **Revista Inmedsur** está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso la **Revista Inmedsur**.