

Caracterización clínica y tratamiento de pacientes ingresados por la COVID-19 en terapias intensivas cubanas

Clinical Characterization and Treatment of Hospitalized COVID-19 Patients in Cuban Intensive Care Units

Ricardo Pereda González¹ <https://orcid.org/0000-0003-4969-4085>

Juan Ulises Castillo Sanz¹ <https://orcid.org/0000-0002-1772-553X>

Patricia Lorenzo Luaces² <https://orcid.org/0000-0001-9164-0238>

María Josefina Vidal Ledo³ <https://orcid.org/0000-0002-0293-5999>

Maritza Calvo Montes¹ <https://orcid.org/0000-0002-6349-5384>

Ángela Olga Hidalgo Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3998-0432>

Roberto Rafael Sabina¹ <https://orcid.org/0000-0002-8736-0783>

Carlos Ricardo Pérez Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0001-6269-5934>

Lizet Sánchez Valdés^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-7747-1052>

¹Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

²Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

³Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lsanchez@cim.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La pandemia por la COVID-19 fue declarada emergencia de salud pública internacional. El conocimiento de los síntomas, comorbilidades y el riesgo según el tratamiento recibido puede contribuir a una mejor clasificación y atención de los pacientes.

Objetivo: Caracterizar clínicamente a los pacientes de COVID-19 atendidos en las unidades de terapia intensiva cubanas.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes atendidos en las unidades de terapia intensiva de Cuba en el periodo comprendido entre el 11 de marzo y el 30 de julio de 2020. Se recolectaron datos demográficos, clínicos y de resultados. Se compararon los pacientes fallecidos y recuperados de acuerdo a la prevalencia de las covariables a través de una prueba estándar de chi-cuadrado. Se realizó regresión logística para evaluar las variables predictoras de la mortalidad hospitalaria.

Resultados: Se atendieron 175 pacientes, de ellos 106 graves y 69 críticos. Predominó el sexo masculino (52,0 %), mayores de 60 años (67,2 %) con hipertensión arterial (57,0 %). La edad (mayores de 80 años, OR= 9,62, IC95%: 3,16-29,2), el estado al ingreso (OR= 8,32, IC95%: 2,30-30,10) y la inestabilidad hemodinámica (OR=6,9, IC95%:2,96-16,37), se asociaron a un mayor riesgo de fallecimiento. Los pacientes tratados con kaletra, cloroquina, itolizumab o jusvinza incrementaron la supervivencia. El riesgo de fallecimiento en los críticos disminuyó de 80 a 25% con el uso de jusvinza.

Conclusiones: La caracterización clínica realizada demuestra la efectividad de los protocolos clínicos empleados en las unidades de terapia intensiva del país.

Palabras clave: coronavirus; COVID-19; SARS-Cov-2; protocolos clínicos, Cuba.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 pandemic was declared an international public health emergency. The knowledge of the symptoms, comorbidities, and the risk associated with the treatment received could contribute to better classification and care of patients.

Objective: To clinically characterize COVID-19 patients admitted to the Cuban intensive care units

Methods: A retrospective observational study of all patients treated in the Cuban intensive care units from March 11 to July 30, 2020. Demographic, clinical and outcome data were collected. The prevalence of fatal and recovery cases was compared by covariables using the standard chi-square test. A logistic regression was performed to evaluate the predictor variables for in-hospital mortality.

Results: A total of 175 patients were treated, including 106 acutely ill and 69 critically ill. Patients were predominantly male (52.0%), over 60 years old (67.2%) and had hypertension (57.0%). Age

(over 80 years old, OR= 9.62, 95% CI: 3.16-29.2), health status at admission (OR= 8.32, 95% CI: 2.30-30.10), and hemodynamic instability (OR=6.9, 95% CI: 2.96-16.37) were associated with an increased risk of death. Patients treated with Kaletra, chloroquine, Itolizumab, or Jusvinza increased survival. Mortality risk in critically ill patients decreased from 80% to 25% with the use of Jusvinza.

Conclusions: The clinical characterization performed demonstrates the effectiveness of the clinical protocols used in the country's intensive care units.

Keywords: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; clinical protocols; Cuba.

Recibido: 01/03/2022

Aceptado: 04/03/2022

Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) apareció por primera vez en China en diciembre de 2019 y en pocos meses se extendió a más de cien países.⁽¹⁾ A finales de enero de 2022s e declaró como una emergencia de salud pública a nivel internacional. por la OMS. Es una enfermedad sin tratamiento farmacológico específico y con mecanismos de transmisibilidad y letalidad poco conocidos. Esto ha dificultado la implantación de intervenciones sanitarias por parte de los sistemas de salud.⁽²⁾

Las estrategias gubernamentales de enfrentamiento a la pandemia han sido muy diversas. Las restricciones en las fronteras, el cierre de las escuelas y el aumento de los recursos de salud, se encuentran entre las medidas implementadas frecuentemente. Esta última incluyó el aumento del personal, el equipamiento, las instalaciones y la capacitación de los recursos humanos de manera que los pacientes pudieran ser identificados y tratados eficazmente.⁽³⁾ Para utilizar con racionalidad los recursos existentes es imprescindible que los médicos clasifiquen a los pacientes con COVID-19 que tienen posibilidad de recuperarse de aquellos que están en riesgo de evolucionar a formas

severas de la enfermedad. A fin de lograr esto, resulta relevante el estudio de los síntomas y las comorbilidades asociadas con la gravedad de la enfermedad.

Estudios realizados en China, Italia, Estados Unidos e Inglaterra sugieren que la edad, el género y las comorbilidades incluidas la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, están asociadas a una pobre respuesta a la COVID-19.^(4,5,6,7) Se conoce que la presentación clínica es muy variable, desde formas ligeras hasta graves y que la severidad de la enfermedad está asociada mayormente a la presencia de comorbilidades.⁽⁸⁾ Se documenta que 25,9 % de los pacientes con COVID-19 requiere admisión en unidades de cuidados intensivos y que 20,1 % desarrolla el síndrome de distrés respiratorio agudo o un fallo multiorgánico como expresión de formas graves de la enfermedad.⁽⁹⁾

El conocimiento de los síntomas y comorbilidades asociadas a la COVID-19 y a la evolución hacia formas graves puede mejorar los resultados del tratamiento de los pacientes a través de tres mecanismos principales: la intervención clínica temprana en pacientes de alto riesgo, el diseño de protocolos clínicos apropiados y la eficiente asignación de recursos y tratamientos.

Los servicios de cuidados intensivos deben cumplir requisitos en el orden funcional, estructural y organizativo, de forma tal que garanticen las condiciones de seguridad, calidad y eficiencia para atender pacientes que lo demandan y lograr su recuperación e impacto en los indicadores de supervivencia.

La medicina intensiva y emergencias en Cuba ha tenido una evolución notable a partir del triunfo de la Revolución. Desde la década de los años 70 del siglo xx se fundan los servicios de cuidados intensivos en los hospitales “Calixto García” en la Habana, “Celestino Hernández” en Villa Clara, y “Saturnino Lora” en Santiago de Cuba y se establecen las normas cubanas de cuidados intensivos. En 1981, a raíz de la epidemia de dengue ocurrida en el país, se crea la red de servicios de cuidados intensivos pediátricos bajo la conducción del Comandante en Jefe Fidel. En 1997 se instaaura el sistema integrado de urgencias médicas (SIUM) y en el 2004 se desarrollan las áreas intensivas municipales relacionadas con el (SARS). Desde entonces la especialidad de medicina intensiva y emergencia se ha desarrollado y permitido que el país cuente con el recurso humano necesario para el enfrentamiento a la pandemia.

Actualmente, existen en el país 152 salas de terapia intensiva (47 de neonatología, 32 de pediatría y 73 de adultos), con 1203 camas (192 de neonatología, 261 de pediatría y 750 de adultos), que

representan 10,7 camas por 100 000 habitantes. El desarrollo de la especialidad en el país ha permitido contar en las terapias intensivas con 1736 médicos, de los cuales 981 son especialistas en medicina intensiva de adultos, 326 en medicina intensiva pediátrica. y 78 tienen diplomados en la especialidad. Se encuentran en formación 647 residentes de medicina intensiva, de ellos 256 en primer año, 241 en segundo y 150 en tercero.

El presente estudio tiene como objetivo caracterizar clínicamente a los pacientes COVID-19 atendidos en las unidades de terapia intensiva (UTI) cubanas.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes mayores de 18 años atendidos en las UTI de Cuba. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados con COVID-19 que requirieron atención en las UTI entre el 11 de marzo y el 30 de julio de 2020. Los pacientes con síntomas sugestivos de COVID-19, pero con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) negativa se excluyeron del análisis.

El protocolo cubano publicado en la red telemática de la salud (Infomed) establece cómo se diagnostica a un paciente con COVID-19.⁽¹⁰⁾ Es importante referenciarlo, pues está establecido y aprobado por el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se confeccionó una base de datos en Excel con los datos demográficos (edad, sexo), clínicos (comorbilidades, estado al ingreso, tratamiento, complicaciones) y de resultados (necesidad de ventilación, recuperación o fallecimiento en el hospital).

Se compararon los pacientes fallecidos y vivos de acuerdo a la prevalencia de las covariables a través de una prueba estándar de chi-cuadrada. Se realizó una regresión logística para evaluar las variables predictoras de la mortalidad hospitalaria por COVID-19. Para este análisis la edad se recodificó en grupos de edad menores de 60, de 60 a 79 y mayores de 80. La asociación entre variables que arrojen un valor de $p \leq 0,05$ son estadísticamente significativas.

Se evaluó el tiempo transcurrido desde la admisión en la UTI hasta el egreso o fallecimiento y se tuvo en cuenta el fallecimiento como riesgo competitivo (compite con el riesgo o la probabilidad

del evento). Los pacientes que permanecían hospitalizados al cierre del estudio se consideraron censurados. Para este análisis se utilizó el estimador de *Aalen* y de *Kaplan Meier*.⁽¹¹⁾

Se incluyeron en el modelo de supervivencia de riesgo competitivo como covariables la edad, el sexo y el uso de los tratamientos incluidos en el protocolo clínico⁽¹⁰⁾ para pacientes graves y críticos (cloroquina, kaletra, interferón, jusvinza e itolizumab) para evaluar el efecto de la administración de estos fármacos en la probabilidad de recuperación o riesgo de fallecer hospitalizados. En el caso del interferón solo se empleó en el tratamiento de pacientes graves y críticos durante las versiones 1 y 2 del protocolo clínico implementado. Los datos se tomaron de registros del Minsap, que es la organización gubernamental responsable de la recolección de las notificaciones y de su gestión con propósitos de salud pública. Se garantizó la absoluta confidencialidad de los datos personales de los sujetos.

Resultados

En el período de estudio se registraron 2597 pacientes y 87 fallecidos, de ellos se remitieron a las UTI 175 pacientes. Por la COVID-19 murieron 62 pacientes y otros 25 murieron con COVID-19, pero por otras causas. De estos últimos, 13 se encontraban en estado terminal de su enfermedad, 4 con cáncer de pulmón, 2 con cáncer de esófago, 2 con cirrosis hepática, 3 cáncer de próstata, 1 con cáncer de laringe y 1 con leucemia.

El análisis de las características clínicas de los pacientes que fueron atendidos en las UTI en el período de estudio y de los fallecidos durante su hospitalización, revela que la distribución por sexo resultó similar ($p= 0,77$), con un predominio del sexo masculino en ambos casos. La edad que predominó en los pacientes graves y críticos fue de 60 a 79 años, mientras que resultó evidente el aumento de la letalidad con el incremento de la edad. En los menores de 40 años no ocurrieron fallecimientos, pero para los mayores de 40, la letalidad se incrementó de 31,9 % en el grupo de 40 a 59 años, a 57,3 % en el grupo de 60 a 79 años y a 66,0 % en los mayores de 80 años (Tabla 1).

La comorbilidad más frecuente en los pacientes atendidos en las UTI fue la hipertensión arterial presente en más de la mitad de los pacientes. El número de pacientes con cardiopatía isquémica,

diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos ($p < 0,05$). La mayoría de los pacientes atendidos en las UTI llegaron en estado grave, sin embargo, 68,5 % de los fallecimientos ocurrió entre los pacientes que arribaron en estado crítico (con fallo multiórgano o con requerimientos de ventilación invasiva).

Del total de pacientes atendidos en las UTI, 67 requirieron ventilación. Las complicaciones clínicas más frecuentes que presentaron fueron el distrés respiratorio, la inestabilidad hemodinámica y la infección bacteriana. Estas complicaciones incrementaron significativamente su frecuencia entre los pacientes con evolución desfavorable. El tiempo medio de hospitalización en la UTI fue de 7 días para el total de los pacientes y de 6,4 para los pacientes fallecidos (Tabla 1).

Tabla 1 - Características clínicas y demográficas de los pacientes atendidos en las unidades de terapia intensiva durante la pandemia de COVID-19*

Variables	En UCI: N= 175	Fallecidos: N= 87	p
	N (%)	N (%)	
Sexo			0,77
Femenino	84 (48,0)	35 (40,3)	
Masculino	91 (52,0)	52 (59,7)	
Edad (años)			0,006
< 40	10 (5,7)	0 (0,0)	
40-59	47 (26,8)	15 (17,2)	
60-79	68 (38,8)	39 (44,8)	
80 y más	50 (28,5)	33 (37,9)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	98 (57,0)	51 (58,6)	0,845
Diabetes mellitus	51 (29,7)	29 (33,3)	0,022
Cardiopatía isquémica	41 (23,8)	26 (29,9)	0,024
Cáncer	25 (14,5)	10 (11,5)	0,058
Enf. renal crónica	20 (11,6)	15 (17,2)	0,013
Asma	20 (11,6)	7 (13,0)	0,817
Demencia	14 (8,1)	6 (11,1)	0,282
Obesidad	13 (7,6)	6 (11,1)	0,398
EPOC	13 (7,6)	13 (14,9)	0,464
Tiempo medio de hospitalización			
Crítico	7,0 (DE:8,9)	6,4 (DE:10,0)	0,564
Grave	69 (39,4)	60 (68,9)	< 0,0001
	106 (60,6)	27 (31,0)	
Complicaciones clín.			
Distrés respiratorio	45 (25,7)	27 (50,0)	< 0,0001
Inestab. hemodinamic.	22 (12,6)	13 (24,1)	0,003
Infección bacteriana	20 (11,4)	7 (13,0)	0,712
Arritmia cardíaca	15 (8,6)	5 (9,3)	0,866
Infarto agudo miocar.	2 (1,1)	1 (1,9)	0,569
Insuf. renal aguda	4 (2,3)	2 (3,7)	0,417

*Datos hasta el 15 de julio de 2020; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fuente: Departamento de urgencias y trasplantes del. Minsap; informes del grupo de expertos clínicos acerca de la gestión de la COVID.

El análisis de los predictores del fallecimiento de los pacientes demuestra que solo la edad (mayores de 80 años), el estado al ingreso en la UTI y el presentar inestabilidad hemodinámica, tuvieron una asociación significativa ($p < 0,001$) con el riesgo de fallecimiento durante su hospitalización. Ninguna de las comorbilidades estudiadas resultó un riesgo incrementado significativo de fallecimiento (Tabla 2).

Tabla 2 - Predictores del fallecimiento por COVID-19 en las unidades de terapia intensiva*

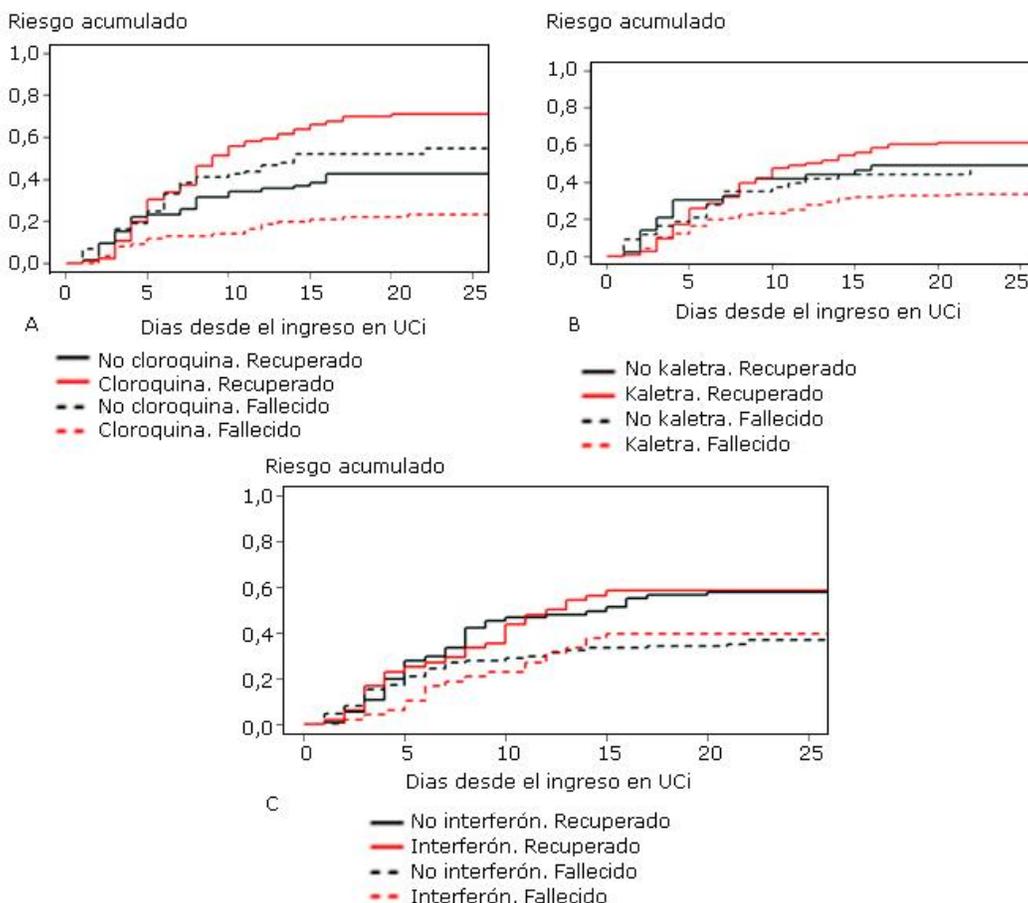
Variables	Regresión univariada		Regresión múltiple	
	OR (IC95%)	<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>p</i>
Comorbilidades				
Hipertensión arterial	0,73 (0,29-1,83)	0,514	-	-
Cardiopatía isquémica.	0,93 (0,31-2,71)	0,897	-	-
Diabetes mellitus	1,37 (0,53-3,53)	0,503	-	-
EPOC	0,65 (0,24-1,75)	0,402	-	-
Cáncer	1,05 (0,32-3,45)	0,930	-	-
Enfermedad renal crónica	0,96 (0,22-4,16)	0,962	-	-
Asma	0,44 (0,12-1,56)	0,205	-	-
Obesidad	1,67 (0,37-7,42)	0,500	-	-
Demencia	1,86 (0,38-9,03)	0,438	-	-
Complicaciones clínicas				
Distrés respiratorio	1,92 (0,57-4,44)	0,287		
Inestabilidad hemodinámica	8,49 (1,81-39,95)	0,007	8,32 (2,30-30,10)	0,001
Infección bacteriana	1,10 (0,29-4,20)	0,879		-
Características demográficas, estado y tiempo de evolución al ingreso				
Sexo	1,06(0,42-2,65)	0,898	-	-
Edad:	-	0,027	-	< 0,001
60-79 vs < 60	1,65(0,58-4,71)	0,345	2,51 (0,89-7,05)	0,08
80 y más vs < 60	4,44(1,36-14,51)	0,013	9,62 (3,16-29,2)	< 0,001
Estado al ingreso				
Crítico vs grave	6,70(2,80-16,01)	0,000	6,96 (2,96-16,37)	< 0,001
Días desde FIS hasta ingreso UTI	0,95(0,89-1,01)	0,160	-	

*Datos hasta el 15 de julio de 2020; FIS. fecha de inicio de los síntomas.

Fuente: Departamento de urgencias y trasplantes del. Minsap; informes del grupo de expertos clínicos acerca de la gestión de la COVID.

El efecto del uso o no de la cloroquina, kaletra e interferón utilizados en las UTI para el tratamiento de los pacientes graves y críticos relacionado con el riesgo de fallecer, demostró que tanto para la kaletra como para la cloroquina este riesgo fue mucho mayor para los que no fueron tratados que para los tratados con estos productos. La probabilidad de recuperación se incrementa significativamente en ambos casos (Fig. 1).

En el caso del interferón las diferencias entre las curvas de manera global no fueron significativas. Sin embargo, se observa que en la 1era. semana de hospitalización en UTI, la probabilidad de fallecimiento fue significativamente mayor para los que no usaron este producto respecto a los que sí lo usaron. Esto sugiere evaluar el uso de este producto en una etapa más temprana de la enfermedad (Fig. 1).



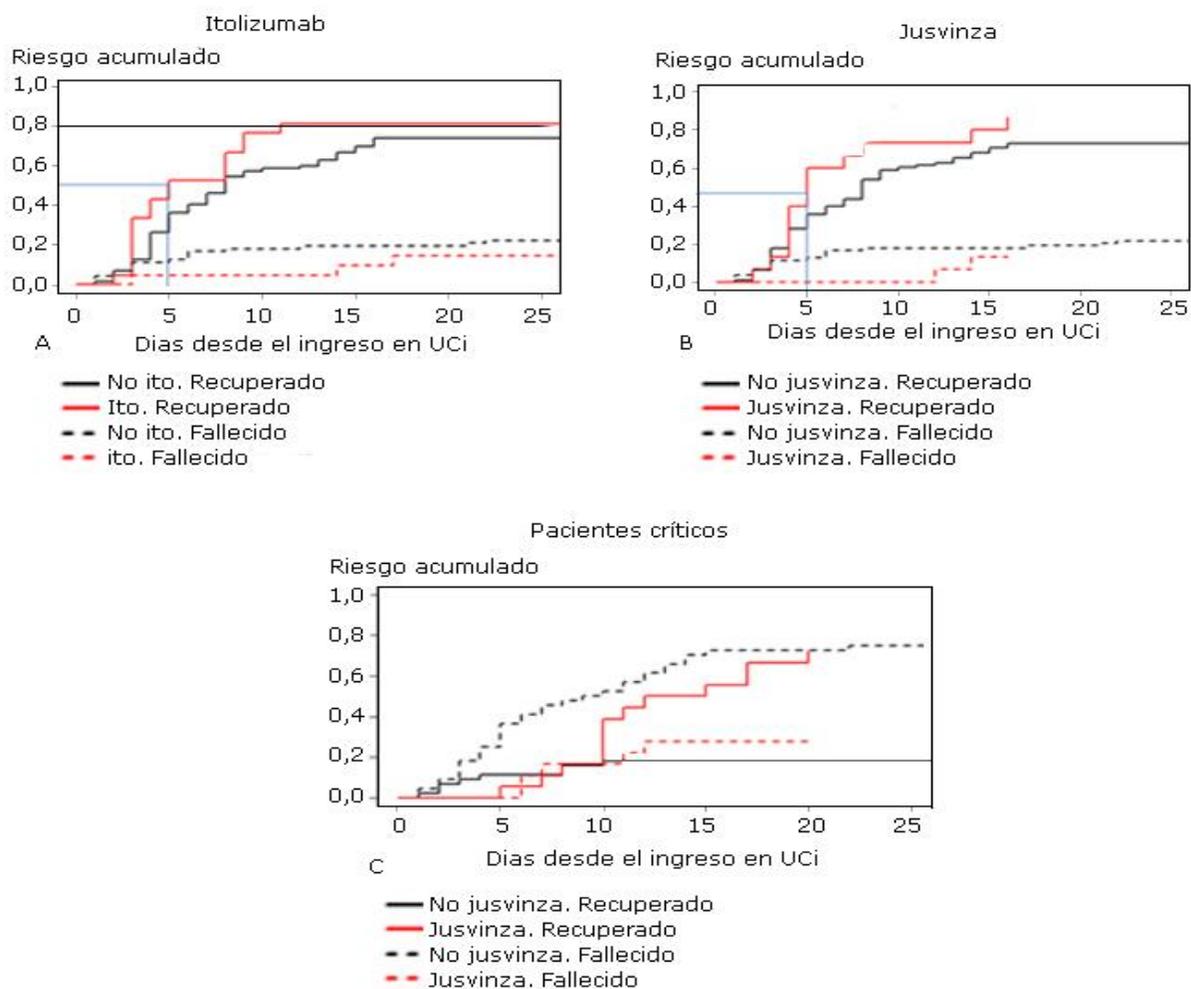
Fuente: Departamento Urgencias y Trasplantes. MINSAP, Informes del Grupo de Expertos Clínicos del Manejo de la COVID.

Fig. 1 - Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación o fallecimiento según el uso o no de
A) cloroquina en pacientes atendidos en UCI, B) kaletra en pacientes atendidos en UCI,
C) interferón

Los dos productos biotecnológicos cubanos utilizados, jusvinza e itolizumab, resultaron igualmente efectivos en el tratamiento de los pacientes graves. En estos pacientes la probabilidad de recuperación fue mucho mayor que el riesgo de fallecer en todo momento. Los estimados de *Kaplan Meier* de recuperación a los 14 días fueron superiores a 80 % para ambos productos, mientras que en los pacientes que no recibieron ninguna de las dos terapias resultó ser de 60 % (Fig. 2).

Para los pacientes críticos, el riesgo de fallecer fue superior a la probabilidad de recuperación en todo momento si el paciente no recibe jusvinza. Sin embargo, para los pacientes tratados con este fármaco a partir de los 10 días de tratamiento, se incrementa significativamente la probabilidad de recuperación. Con el uso de esta terapia en los pacientes críticos la probabilidad de fallecer disminuyó de 80 a cerca de 25 % (Fig. 2).

Pacientes graves



ID.

Fuente: Departamento Urgencias y Trasplantes. MINSAP, Informes del Grupo de Expertos Clínicos del Manejo de la COVID.

Fig. 2 - Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación o fallecimiento según el uso o no de A) itolizumab, B) jusvinza en pacientes graves atendidos en UCI, C) jusvinza en pacientes críticos atendidos en UCI

Discusión

En la caracterización clínica de los pacientes diagnosticados con COVID-19, tratados en las unidades de cuidados intensivos en Cuba, se identificó la inestabilidad hemodinámica, la edad avanzada y el estado al ingreso en la UTI como las variables más relacionadas con el riesgo de

fallecimiento durante la atención en estas unidades. Adicionalmente, los resultados expresaron la efectividad del protocolo clínico cubano implementado que incluye el uso del interferón, la cloroquina, la kaletra y de productos biotecnológicos (itolizumab y jusvinza) novedosos para el tratamiento de la tormenta de citocinas.

Entre un tercio y un quinto de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 padece formas severas o críticas de la enfermedad, respectivamente, y requiere su admisión en UTI.^(6,7) En Cuba estas cifras fueron más bajas. Solo 7 % de los diagnosticados requirió los servicios de terapia intensiva. Esto probablemente se debió a la combinación de la búsqueda activa de casos desplegada en el país que permitió identificar tempranamente a los pacientes, incluso desde la fase presintomática, junto con la estrategia de tratamiento preventivo incorporada en el protocolo clínico de Cuba.⁽¹⁰⁾

Una revisión sistemática⁽⁴⁾ expone que la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus están entre las comorbilidades de mayor riesgo que evolucionan hacia una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19 en el mundo, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, la enfermedad respiratoria crónica y la enfermedad hepática crónica. En este trabajo hubo un incremento en la distribución de estas enfermedades entre los pacientes fallecidos, sin embargo, no se asociaron significativamente al riesgo de morir.

La frecuencia de las comorbilidades estudiadas en los pacientes atendidos en las UTI fue superior a la prevalencia de estas comorbilidades en la población cubana o en pacientes diagnosticados previamente en Cuba con infecciones respiratorias agudas. Esto sugiere que, posiblemente, estas comorbilidades, más que encontrarse asociadas al riesgo de morir, se encuentren asociadas al riesgo de enfermar o padecer formas clínicas severas de la COVID-19. Por otra parte, las acciones para sostener la mecánica ventilatoria y la combinación con el tratamiento protocolizado coadyuvaron a la baja letalidad notificada en Cuba.

Junto al interferón α -2b humano recombinante, la cloroquina, utilizada en bajas dosis como inmunomodulador y la kaletra, forman parte de los tratamientos que se emplean en Cuba para enfrentar la COVID-19. Además, para el tratamiento de la reacción inflamatoria que produce la enfermedad se utilizaron dentro de protocolos⁽¹⁰⁾ inicialmente de ensayos clínicos y luego dentro de un programa de uso expandido el anticuerpo monoclonal (itolizumab) del Centro de

Inmunología Molecular (CIM, Cuba) y un péptido inmunoregulador (CIGB258 o jusvinza) producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB, Cuba).

Todas estas terapias mostraron su efectividad en el tratamiento del paciente grave.

En un estudio realizado que analiza el efecto del interferón en los pacientes diagnosticados en el 1er. mes de transmisión en Cuba, la probabilidad de requerir cuidados intensivos, definidos por requerimientos de ventilación artificial y presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo en los pacientes se redujo de 75,5 a 5,5 % con el uso temprano del interferón.⁽¹²⁾ Otro estudio realizado en el 2005 muestra la capacidad de la cloroquina para elevar el pH endosómico y por tanto, inhibir los pasos dependientes del pH en el proceso de la replicación viral.⁽¹³⁾ Adicionalmente, el uso clínico de la cloroquina y la hidroxiclороquina tiene beneficios en los pacientes con COVID-19 puesto que mejora los hallazgos de las imágenes pulmonares, promueve una conversión negativa al virus y acorta el curso de la enfermedad.^(14,15) No obstante, los efectos secundarios potencialmente graves como retinopatía, hipoglucemia, arritmias y cardiopatías, afecta la adherencia terapéutica y la definición de dosis terapéuticas óptimas para la mitigación de la enfermedad.

Por su parte, kaletra es un medicamento de combinación que demostró actividad *in vitro* contra otros coronavirus, SARS-coV y MERS-CoV, mediante la inhibición de la proteasa similar a la 3-quimotripsina. El régimen de dosificación de kaletra más utilizado y estudiado para el tratamiento con COVID-19, según estándares internacionales, es de 400 mg/ 100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días. En Cuba, el protocolo se basa en las experiencias internacionales, como China, donde se utiliza por un periodo de 30 días.⁽⁶⁾

Itolizumab, anticuerpo monoclonal recombinado humanizado anti-CD6, fue propuesto en el protocolo de tratamiento de la COVID-19 en Cuba, basado en el mecanismo de acción probado de este producto en pacientes con psoriasis y artritis reumatoide.^(16,17) Estudios previos indican que la concentración elevada de IL-6 en pacientes con COVID-19 se asocia con la letalidad de la enfermedad.⁽¹⁷⁾ En el presente estudio hubo una reducción significativa de la tasa de mortalidad, así como reducción del tiempo de la recuperación de los pacientes que arribaron en estado grave a las UTI.

En el caso del péptido jusvinza, utilizado también como alternativa terapéutica para controlar la hiperinflamación y regular la respuesta inmunitaria, hubo efecto significativo en su uso tanto en

pacientes que arribaron a las terapias en estado grave o crítico. Con este producto la tasa de sobrevivida de los pacientes en estado crítico se incrementó a 80 %. De forma general, en estudios publicados en la literatura se encuentra gran variabilidad en los estimados de la mortalidad para pacientes críticos, las que oscilan entre 22 y 62 %.^(18,19) En cualquier caso los estimados para los pacientes cubanos resultó inferior.

La atención clínica de los casos se fundamentó en la estrategia epidemiológica, la adherencia al protocolo clínico nacional, el cual se actualiza sistemáticamente según las evidencias y que es personalizado según las condiciones clínicas de cada paciente. El uso de los productos innovadores de la biotecnología cubana resultó vital en la reducción de la letalidad de los pacientes cubanos. Se concluye que la caracterización clínica realizada demuestra la efectividad de los protocolos clínicos empleados en el país.

Se recomienda extender la investigación a un período mayor e incorporar el efecto de la circulación de otras variantes del virus y la vacunación.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report-105. Ginebra: WHO; 2020 [acceso 06/04/2020]. Disponible en: http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200719-covid-19-sitrep-181.pdf?sfvrsn=82352496_2
2. Cheng C, Barceló J, Hartnett AS, Kubinec R, Messerschmidt L. COVID-19 Government Response Event Dataset (CoronaNet v.1.0). *Nat Hum Behav.* 2020 [acceso 07/07/20];4(7):756-68. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41562-020-0909-7>
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. PérezGuzman PN, Daunt A, Mukherjee S, Crook P, Forlano R, Kont MD, *et al.* Clinical characteristics and predictors of outcomes of hospitalised patients with COVID-19 in a London NHS Trust: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021 [acceso 29/04/2020];73(11):e4047-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766823/>

5. Plasencia Urizarri TM, Aguilera Rodríguez R, Almaguer Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Habanera Cienc Méd.* 2020 [acceso 07/07/2020];19(Supl.):e3389. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
7. Chih Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chien K, Hung-Jen T, Po-Ren H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3). DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
8. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* 2020;12(7):6049-657. DOI: <http://doi.org/10.18632/aging.103000>
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. 2020. La Habana: Minsap; 2020. [acceso 05/05/2020]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-3.pdf>
11. Balakrishnan Colton T, Everitt B, Piegorisch W, Ruggeri F, Teugels JL Wiley Stats Ref: Statistics Reference Online || Nelson-Aalen Estimator. EE. UU, Los Ángeles, C. A., California: Wiley Stats Ref; 2014. DOI: [2014 10.1002/9781118445112.stat03667](https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat03667)
12. Ferrer Castro JE, Sánchez Hernández E, Poulout Mendoza A, Del Rio Caballero G, Figueredo Sánchez D. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes confirmados con la COVID-19 en la provincia de Santiago de Cuba. *Medisan.* 2020 [acceso 07/07/2020];24(3):473-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000300473
13. Pereda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, Lopez LR, *et al.* Therapeutic effectiveness of interferon-alpha2b against COVID-19: The Cuban experience. *J Interferon*

- Cytokine Res. 2020 [acceso 07/07/2020];40(9):438-42. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2020.0124?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
14. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus diseases 2019 (COVID-19): A review. JAMA. 2020;323(18):1824-36. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
15. Gómez Tejada JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev Habanera Cien Méd. 2020 [acceso 17/07/2021];19(Supl.):e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328>
16. Rodríguez PC, Prada DM, Moreno E, Aira LE, Molinero C, López AM, *et al.* The anti-CD6 antibody itolizumab provides clinical benefit without lymphopenia in rheumatoid arthritis patients: results from a 6-month, open-label Phase I clinical trial. Clin Exp Immunol. 2018;191(2):229-39. DOI: <http://doi.org/10.1111/cei.13061>
17. Aira LE, Lopez Requena A, Fuentes D, Sánchez L, Pérez T, Urquiza A, *et al.* Immunological and histological evaluation of clinical samples from psoriasis patients treated with anti-CD6 itolizumab. mAbs. 2014;6(3):783-92. DOI: <http://doi.org/10.4161/mabs.28376>
18. Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.[acceso 17/07/2021];323(11):1061-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-81. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para que se publique el presente artículo.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Ricardo Pereda González, Lizet Sánchez Valdés.

Curación de datos: Patricia Lorenzo Luaces, María Josefina Vidal Ledo, Maritza Calvo Montes, Ángela Olga Hidalgo Sánchez, Roberto Rafael Sabina.

Análisis formal: Patricia Lorenzo Luaces, María Josefina Vidal Ledo, Maritza Calvo Montes, Ángela Olga Hidalgo Sánchez, Roberto Rafael Sabina.

Administración del proyecto: Juan Ulises Castillo Sanz.

Recursos: Juan Ulises Castillo Sanz.

Supervisión: Juan Ulises Castillo Sanz, María Josefina Vidal Ledo, Roberto Rafael Sabina.

Validación: Lizet Sánchez Valdés.

Redacción – borrador original: Lizet Sánchez Valdés, Ricardo Pereda González, Patricia Lorenzo Luaces, María Josefina Vidal Ledo, Maritza Calvo Montes, Ángela Olga Hidalgo Sánchez, Roberto Rafael Sabina.

Redacción – revisión y edición: Lizet Sánchez Valdés, Ricardo Pereda González, Juan Ulises Castillo Sanz,