



Investigaciones clínicas sobre COVID-19. Una breve panorámica

Tatiana Maraión Cardonne ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3465-2413>
Dianne Yurien Griñán Semanat ² <https://orcid.org/0000-0002-2655-0997>
Sanlia Landazuri Llago ² <https://orcid.org/0000-0002-9918-6559>
Enrique Juan Maraión Reyes ³ <https://orcid.org/0000-0002-6640-5487>

¹ Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba

² Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba

³ Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

*Autor para la correspondencia: tatianamaranon@infomed.sld.cu

Palabras clave

infección por coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; pandemia; ensayos clínicos; Cuba

RESUMEN

Desde inicios de la pandemia de COVID-19, los científicos del mundo trabajan incansablemente en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que propicien la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Se empleó el método histórico-lógico, con apoyo de la técnica de revisión documental en el período comprendido desde el mes de marzo hasta agosto de 2020. Se revisó la información recogida de investigaciones clínicas registradas en la base de datos clinicaltrials.gov, el sitio web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el registro público cubano de ensayos clínicos. Actualmente se desarrollan investigaciones que se registran en la base de datos internacional clinicaltrials.gov relacionadas con las alternativas terapéuticas contra la COVID-19. Aparecen registradas hasta el 25 de agosto del presente año 3015 investigaciones de 115 países. De ellas 53 investigaciones son observacionales y 698 son estudios intervencionales (11 de estas son investigaciones de uso clínico expandido y el resto ensayos clínicos). En estudio hay 402 productos de investigación. En Cuba se han registrado 21 (5 observacionales y 16 ensayos clínicos), y el uso emergente del CIGB 258, Jusvinza y el hisopo nasofaríngeo como tecnología sanitaria. Se han obtenido importantes avances en la determinación de potenciales alternativas terapéuticas farmacológicas para la COVID-19 en el mundo.

Clinical research on COVID- 19. A Brief Overview

ABSTRACT

Since its inception, scientists around the world have worked tirelessly in the development of new therapeutic alternatives that promote the prevention and treatment of COVID-19. The historical-logical method was used, with the support of the document review technique in

Keywords

coronavirus infection; SARS-CoV-2; COVID-19; pandemic; Clinical Trials; Cuba



the period from March to August 2020. The information collected from clinical investigations registered in the clinicaltrials.gov database was reviewed; also the website of the World Health Organization (WHO) and the Cuban public registry of clinical trials. Research is currently being carried out and registered in the international clinicaltrials.gov database related to therapeutic alternatives for COVID-19. 3015 investigations from 115 countries were registered until August 25, 2020. Of these, 53 investigations are observational and 698 are interventional studies (11 of these are investigations of expanded clinical use and the rest are clinical trials). 402 research products are under study. Twenty-one investigations, 5 observational ones and 16 clinical trials have been registered in Cuba, and the emerging use of CIGB 258, Jusvinza, and the nasopharyngeal swab as health technology.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, el mundo se ha expuesto a una serie de amenazas por brotes virales emergentes de diferente naturaleza. En este sentido el siglo XXI se ha caracterizado desde sus inicios por un problema de salud que ha afectado al mundo y Cuba no ha podido escapar de esta situación, que va desde un incremento de la resistencia microbiana, aumento de las enfermedades oncológicas hasta la aparición de nuevas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, como ha sido la aparición de la COVID-19 a finales del pasado año. ^(1,2)

El 11 de marzo del presente año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calificó como una pandemia la enfermedad causada por un virus hasta hace poco desconocido. En pocos meses, con una diseminación sin precedentes en la historia moderna, este virus alcanza todas las regiones del mundo, lo que sumado a la ausencia de terapia específica ha afectado la vida de las personas en una forma insólita. La enfermedad conocida como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) es causada por el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), identificado por primera vez en Wuhan, China. ^(3,4)

Como expresa Velázquez, ⁽⁵⁾ el mundo se ha visto envuelto en una gran adversidad que quedará en la historia como una de las pandemias más grandes de los últimos cien años. La pérdida de tantas vidas dejará huellas y la repercusión psicológica de la incertidumbre es otro elemento impactante que conllevará a cambios en la vida futura.

Desde sus inicios, los científicos del mundo trabajan incansablemente en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que propicien la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. La COVID-19 surgió en el contexto de desarrollo de productos por la industria privada y la privatización de los servicios de salud. Las consecuencias se explican por sí so-

las. El contexto cubano es diferente y ello explica las diferencias en las estrategias y los resultados. ⁽⁶⁾

El Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP) y el Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica (BioCubaFarma), elaboraron un programa conjunto de investigación para la prevención y el tratamiento de la enfermedad, que se inició en febrero de 2020, antes de reportarse el primer caso en el país. Este programa de investigación que se inició con pocos proyectos ha alcanzado hasta la fecha decenas de investigaciones básicas, clínicas e intervenciones médicas, para la prevención de la enfermedad en grupos de riesgo y vulnerables, el tratamiento de pacientes confirmados, el tratamiento de pacientes graves y críticos, además de la recuperación de los convalecientes. ⁽⁶⁾

Este programa conjunto de investigación, además de ensayos clínicos e intervenciones poblacionales, ha incluido investigaciones clínicas asociadas a la etiopatogenia de la enfermedad.

Lo anteriormente expresado ha significa entonces un reto para la ciencia en una enfermedad nueva que no admite retrasos. De esta manera los autores se proponen exponer brevemente como se han venido desarrollando las investigaciones clínicas para COVID-19 en el mundo, y en él Cuba. De esta manera rendir homenaje a los científicos cubanos que en primera línea trabajan incansablemente para enfrentar esta pandemia.

MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se empleó el método histórico-lógico, con apoyo de la técnica de revisión documental en el período comprendido desde el mes de marzo hasta agosto de 2020. Se revisó la información recogida de investigaciones clínicas registradas en la base de datos clinicaltrials.gov, el sitio web de la Organización Mundial de la Salud y el Registro

Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC). Las palabras que se utilizaron para realizar la revisión fueron: nuevo coronavirus, COVID-19, terapia y tratamiento.

DESARROLLO

Algunos aspectos relacionados con el desarrollo de las investigaciones clínicas sobre COVID-19 en el mundo

Como se mencionaba anteriormente se han puesto en marcha en el mundo desde los propios inicios de la pandemia un sin número de investigaciones. Estas han enriquecido los conocimientos actuales relacionados con el tratamiento y las alternativas terapéuticas para la COVID-19, desde fármacos que regularmente han sido utilizados en otras enfermedades con comprobada actividad antiviral, medicamentos que usualmente se han empleado como antiparasitarios o antibacterianos pero que, en la coyuntura actual, retoman notoriedad por su posible y potencial eficacia en el tratamiento de la COVID-19 y otros nuevos productos en investigación.⁽⁷⁾

Investigadores realizaron una revisión sistemática para identificar las principales dianas terapéuticas farmacológicas en coronavirus. Encontraron siete elementos principales para los que se puede considerar el desarrollo de fármacos (proteína de pico, proteína de envoltura, proteína de membrana, proteasa, proteína de nucleocápside, hemaglutinina esterasa y helicasa). Además de otras 16 proteínas no estructurales también se pueden tomar en cuenta para el diseño de medicamentos.^(7,8)

En este sentido se identificaron ensayos de reposicionamiento de medicamentos para COVID-19 que figuran en la base de datos clinicaltrials.gov⁽⁹⁾ relacionados con más de veinte medicamentos como inmunoglobulina humana, interferones, cloroquina, hidroxiclороquina, arbidol, remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, oseltamivir, metilprednisolona, bevacizumab y medicina tradicional china.

De esta manera aparecen registrados hasta el 25 de agosto cientos de investigaciones en la que participan 115 países. De estas, 53 investigaciones son observacionales y 698 son estudios intervencionales, 11 de estas son investigaciones de uso clínico expandido y el resto ensayos clínicos. En estudio se encuentran 402 productos de investigación (PI). De los 687 ensayos clínicos se encuentran en inclusión de pacientes 542, en ejecución sin reclutamiento 58, completados 59, suspendidos 16 y terminados 12. Según este registro, se realizan en niños 69 investigaciones y en adultos hasta 64 años 619.

Según la fase del ensayo clínico, se encuentran en ejecución en fase I reclutando pacientes 54 estudios que se

relacionan con varios productos de investigación. Fundamentalmente evalúan la seguridad, tolerancia y en algunos casos la farmacocinética. El propósito de la intervención en la mayoría de estos ensayos clínicos es terapéutico. En fase II aparecen registrados 296 ensayos clínicos y prácticamente en su totalidad el propósito de la intervención también es terapéutico para pacientes sintomáticos, en la neumonía por COVID-19 y en la insuficiencia respiratoria entre otras complicaciones.

En fase III se registran 166 investigaciones coincidiendo en su totalidad con un propósito terapéutico y enfocado a la mejoría de los síntomas y tratamiento de las complicaciones, trastornos de la coagulación, neumonía e insuficiencia respiratoria. En fase IV de ensayos clínicos se encuentran registrados 42 estudios con un propósito terapéutico mayormente, aparece registrada una investigación para la profilaxis de la enfermedad en el personal de la salud dedicado a la atención de estos pacientes. Los ensayos clínicos terminados hasta la fecha son 12.

Ensayo clínico *Solidaridad* sobre tratamientos contra la COVID-19

Según aparece en el sitio Web de la OMS,⁽¹⁰⁾ *Solidaridad* es un ensayo clínico internacional puesto en marcha por la OMS y sus asociados para encontrar un tratamiento eficaz contra la COVID-19. El ensayo compara opciones de tratamiento con la norma asistencial para evaluar la eficacia relativa de cada una de ellas frente a la COVID-19.

Mediante la participación en el ensayo de pacientes en múltiples países, *Solidaridad* tiene por objeto descubrir con rapidez si alguno de los medicamentos estudiados retrasa la progresión de la enfermedad o mejora la tasa de supervivencia. La OMS advierte a los médicos que mientras no existan evidencias suficientes no se deben administrar medicamentos no probados.

Si bien se han obtenido avances importantes en la determinación de potenciales alternativas terapéuticas farmacológicas, el mundo continúa enfocado en la obtención de evidencias científicas suficientes para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad, esfuerzo en el que Cuba ha estado presente desde los inicios.

Desarrollo de investigaciones clínicas en Cuba

La industria biotecnológica y farmacéutica cubana para enfrentar la COVID-19 dispone de un plan de acción dentro del cual un componente fundamental es la actividad de investigación-desarrollo para aportar nuevos productos y conocimientos.

tos al combate de este virus.⁽¹¹⁾ El desarrollo y consolidación de esta industria se expresa en una amplia carpeta de productos y proyectos que ha sido una fortaleza para el sistema de salud cubano en el manejo de esta enfermedad.⁽⁶⁾ Ello pone de manifiesto lo urgente e intensos esfuerzos de la comunidad científica cubana para enfrentar la pandemia declarada por la OMS en marzo de este año.

El MINSAP creó un grupo técnico nacional de enfrentamiento a la COVID-19, que aprobó el plan de prevención y control nacional en enero de 2020. En el mes de febrero se constituyó el grupo de ciencia, coordinado por las Direcciones de Ciencia e Innovación del MINSAP y BioCubaFarma. Este grupo de ciencia dio lugar a cuatro subgrupos de trabajo: 1) Comité de Innovación, 2) Grupo de Expertos Clínicos, 3) Grupo de Modelación y Epidemiología, y 4) Grupo de Psicología e Información Científica. El Comité de Innovación, donde participa el Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Equipos Médicos (CECMED), permitió acelerar la autorización de ensayos clínicos y el uso de emergencia de los medicamentos innovadores.⁽⁶⁾

Mediante resolución número 54 de 2020,⁽¹²⁾ el CECMED establece la autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos de uso humano, dispositivos médicos y otras tecnologías sanitarias ante eventos de situaciones de emergencia, de manera que permita la rápida disponibilidad y utilización de los mismos en el Sistema Nacional de Salud. En tal sentido se autorizó el hisopo nasofaríngeo para la colecta de exudados nasofaríngeos para el diagnóstico de COVID-19 y el uso del CIGB 258, Jusvinza, a emplearse en pacientes hospitalizados, graves o críticos positivos a la COVID-19 en los que exista sospecha o se identifique un estado de hiperinflamación.

Actualmente para COVID-19 en Cuba, desde el 13 de abril de 2020, en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos⁽¹³⁾ se encuentran registradas 21 investigaciones: 5 observacionales y 16 intervencionales. En estos estudios participan varios centros que pertenecen al grupo BioCubaFarma de conjunto con instituciones de salud, cuyas investigaciones científicas están centradas en la búsqueda de nuevos productos para enfrentar la COVID-19 y el empleo, con el mismo fin de otros ya desarrollados en el país.

En la tabla 1 se resumen los estudios intervencionales registrados hasta el momento en los cuales se evalúan diversos productos de investigación de diferentes centros promotores en el enfrentamiento a la pandemia.

Soberana 01: candidato vacunal anti-SARS-CoV-2

Como parte del programa conjunto de investigación para la prevención de la enfermedad adquiere relevancia la autorización por parte de Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), el 13 de Agosto del presente año, para el inicio del ensayo clínico con el candidato vacunal FINLAY-FR-1 por el Instituto Finlay de Vacunas con la colaboración del Centro de Inmunología Molecular y el Laboratorio de Síntesis Química y Biomolecular de la Universidad de la Habana. Es la primera vacuna diseñada y desarrollada en América Latina y la número 30 a nivel mundial que recibe la autorización para realizar ensayos clínicos.⁽¹⁴⁾

Soberana 01 es un ensayo clínico comunitario de intervención cuyo objetivo es evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad del candidato vacunal FINLAY-FR-1 en un esquema de dos dosis (0-28).⁽¹³⁾ Comenzó su primera fase el día 24 de agosto y se incluyen adultos aparentemente sanos, de ambos sexos, en edades comprendidas entre 19 y 80 años de edad, de nacionalidad cubana, que otorguen su consentimiento de participación.

Se prevé que la segunda fase comience el 11 de septiembre. Es un proyecto relevante, cuyo principal impacto se encuentra en la prevención de la enfermedad COVID-19, sus complicaciones y mortalidad. Devuelve esperanzas y genera confianza para Cuba y el mundo en el enfrentamiento a la pandemia.

Conclusiones

Se están desarrollando en el mundo miles de investigaciones y se han obtenido importantes avances en la determinación de potenciales alternativas terapéuticas farmacológicas. Los esfuerzos mundiales continúan enfocados en la obtención de evidencias científicas suficientes para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

En Cuba los intensos esfuerzos de la comunidad científica están centrados en la búsqueda de nuevos productos o el uso de otros ya desarrollados para enfrentar la enfermedad COVID-19. Adquiriere especial importancia en la prevención la evaluación clínica del candidato vacunal cubano autorizado para ensayo clínico.

Tabla 1. Estudios intervencionales registrados en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos

Fecha de registro	Título del ensayo clínico	Centro promotor	PI	Propósito	Fase
13/04/2020	CIGB 2020 en contactos y sospechosos de infección por SARS-CoV-2	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	Vacuna CIGB 2020	Prevención o tratamiento en etapa incipiente	1-2
14/04/2020	Estudio ESPERANZA	CIGB	HeberFERON	Tratamiento	2
03/05/2020	Farmacodinamia del Nasalferon en voluntarios sanos	CIGB	Nasalferon	Farmacodinamia/ seguridad	1
12/05/2020	Estudio VICTORIA	Centro de Inmunología Molecular (CIM)	Itolizumab anti CD6	Tratamiento	Uso compasivo de producto de investigación
14/05/2020	CIGB-258 en COVID-19	CIGB	Péptido CIGB- 258, Jusvinza	Tratamiento	Uso compasivo de producto de investigación
22/05/2020	VA-MENGOC-BC / COVID- 19	Instituto Finlay de Vacunas (IFV)	VA-MENGOC-BC	Prevención	No aplicable
22/05/2020	Inmuno-1 e Inmuno-2 para la estimulación de la respuesta inmune en adultos mayores	IFV	Inmuno-1 Inmuno-2	Prevención	No aplicable
28/05/2020	Estudio ATENEA-Co-300	CIGB	CIGB-300	Tratamiento	1-2
05/06/2020	Ozonoterapia rectal en el tratamiento de la COVID-19	Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC)	Ozonoterapia rectal	Tratamiento	No aplicable
22/06/2020	Estudio VIDA	CIGB	CIGB-258, Jusvinza	Tratamiento	Uso compasivo de producto de investigación
03/07/2020	Células madre autólogas en lesiones pulmonares (COVID-19)	Instituto de Hematología e Inmunología	Células madre autólogas	Tratamiento	No aplicable
14/07/2020	Seguridad e inmunogenicidad del CIGB 2020	CIGB	Vacuna CIGB 2020	Prevención	1-2
11/08/2020	Estudio DALIA	CIGB	CIGB 258, Jusvinza	Tratamiento	2
13/08/2020	SOBERANA 01	IFV	Vacuna FINLAY-FR-1	Prevención	1-2
10/09/2020	Biomodulina T en el adulto mayor para la protección en eventos de transmisión local de COVID-19	Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN)	Biomodulina-T	Prevención	No aplicable
19/09/2020	Biomodulina T en población longeva con alto riesgo de infección por COVID-19	BIOCEN	Biomodulina-T	Prevención	No aplicable

Fuente: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Abreu MR, Gómez Tejada JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2020 abr [citado 21 ago 2020]; 19(2): e3254. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es. Epub 22-Abr-2020.
2. Rodríguez Morales AJ, Sánchez Duque JA, Hernández Botero S, Pérez Díaz CE, Villamil Gómez WE, Méndez Claudio A et al. Preparación y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina. *Acta Méd. Perú* [Internet]. 2020 Ene [citado 21 ago 2020]; 37(1): 3-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172020000100003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.371.909>.
3. Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Poulut Durades TM, Vaillant Lora LD. COVID-19 y embarazo: Una aproximación en tiempos de pandemia. *MEDISAN* [Internet]. 2020 [citado 21 ago 2020]; 24(4): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3121>
4. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020 [citado 21 ago 2020]; 296(2):E15-E25. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
5. Velázquez Pérez L. La COVID-19: reto para la ciencia mundial. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. [citado 21 ago 2020]; 10(2): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revistacuba.cu/index.php/revacc/article/view/763>
6. 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 Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2020 [citado 21 ago 2020]; 10(2): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/906>
7. Pareja Cruz A, Luque Espino JC. Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19. *Horiz. Med.* [Internet]. 2020 Abr [citado 24 ago 2020]; 20(2): e1216. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.13>.
8. Prajapat, M, Sarma, P, Shekhar, N, Avti, P, Sinha, S, Kaur, H, Kumar, S, Bhattacharyya, A, Kumar, H, Bansal, S, & Medhi, B. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian Journal of Pharmacology*. 2020 [citado 27 ago 2020]; 52(1), 56–65. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20
9. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. United States National Library of Medicine. [citado 29 ago 2020]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
10. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza. [Actualizado 24 ago 2020; citado 27 ago 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
11. Declaraciones del Doctor Eduardo Martínez Díaz, presidente del Grupo Empresarial BioCubaFarma. *Periódico Granma* [publicación periódica en línea] 2020 agosto 27 [citado 27 ago 2020]. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba-covid-19/2020-04-10/que-medicamentos-produce-e-investiga-biocubafarma-en-la-lucha-contra-la-covid-19-10-04-2020-01-04-52>
12. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Resolución número 54/2020. Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Equipos Médicos CECMED. La Habana: MINSAP;2020. Disponible en: <https://www.cecmec.cu/covid-19>
13. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. [citado 27 ago 2020]. Disponible en: <https://www.rpcec.sld.cu/>
14. Instituto Finlay de Vacunas. La Habana Cuba [citado 27 ago 2020]. Disponible en: <https://www.finlay.edu.cu>

Recibido: 29 de agosto de 2020

Aprobado: 19 de septiembre de 2020

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

