

Artículo de investigación

## Patrones de atención a la evolución del Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 en Cuba durante la pandemia

Evolution of the National Action Protocol for COVID-19 in Cuba: Patterns of Care During the Pandemic

Amaylid Arteaga García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3771-1004>

María Acelia Marrero Miragaya<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5279-0847>

Héctor Lázaro Lara Fernández<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6111-3880>

Yoerquis Mejías Sánchez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9832-3980>

Yamile Cachimaille Benavides<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5796-2700>

Gladys Jiménez Rivero<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4934-6224>

Ricardo Pereda González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4969-4085>

Daniel González Rubio<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0093-9531>

Ileana Morales Suárez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4021-7039>

Agustín Lage Dávila<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9472-9158>

<sup>1</sup>Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Ministerio Nacional de Salud Pública (MINSAP). La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Instituto Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>BioCubaFarma. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [director@cencec.sld.cu](mailto:director@cencec.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** En Cuba, el tratamiento de la COVID-19 se resume en el Protocolo Nacional de Actuación con seis versiones y varios elementos clave en su manejo.

**Objetivo:** Caracterizar la evolución e implementación del Protocolo Nacional de Actuación para la COVID-19 en adultos.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo con revisión documental, grupo nominal. Se utilizó el método de Delphi para definir los elementos principales del diagnóstico que determinaron la evolución del paciente y los patrones de atención.

**Resultados:** El Protocolo Nacional de Actuación se enmarcó en cuatro etapas. La primera agrupó las cuatro versiones iniciales; la segunda se caracterizó por el perfeccionamiento de la clasificación de riesgo, contuvo la versión 5; la tercera, con la versión 6, abarcó un enriquecimiento del control epidemiológico, el perfeccionamiento de las indicaciones y el inicio del aislamiento domiciliario de los contactos; y la cuarta etapa se distinguió por la vacunación, se mantuvo la versión 6 con modificaciones para la atención en los servicios, sobre todo en la Atención Primaria de Salud. Se definieron cuatro patrones de atención, de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad: leve (Patrón 1), moderado (Patrones 2 y 3, uno sin signos de enfermedad inflamatoria sistémica y otro con signos) y severo (Patrón 4).

**Conclusiones:** El Protocolo Nacional de Actuación con los patrones de atención médica utilizados se consolidó en cada etapa y mostró una evolución que pudiera relacionarse con la tasa de recuperación de la COVID-19 en Cuba, lo que debe continuar investigándose.

**Palabras clave:** protocolo de actuación; decisiones clínicas; patrones de atención médica; COVID-19.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Cuba, the management of COVID-19 is summarized in the National Action Protocol with six versions and several key elements.

**Objective:** Characterize the evolution of the National Action Protocol with its care patterns.

**Methods:** Descriptive observational study with documentary review, nominal group in which was used the Del-phi method to define the main elements of the diagnosis that determined the patient's evolution and the patterns of care.

**Results:** The National Action Protocol was framed in four stages. The first stage grouped the four initial versions. The second stage, was characterized by the improvement of the risk classification, contained version 5; The third stage, with version 6, included an enrichment of the epidemiological control, the improvement of the indications and the start of home isolation of contacts; And the fourth stage was distinguished by vaccination where version 6 was maintained with modifications for management in services, especially in Primary

Health Care. There were defined four patterns of care, according to the degree of severity of the disease: mild (Pattern 1), moderate (Patterns 2 and 3, one without signs of systemic inflammatory disease and another with signs) and severe (Pattern 4). **Conclusions:** The National Action Protocol with the medical care patterns used was consolidated at each stage and showed an evolution that could be related to the recovery rate of COVID-19 in Cuba, which must continue to be investigated.

**Keywords:** action protocol; clinical decisions; medical care patterns; COVID-19.

Recibido: 06/02/2023

Aceptado: 25/03/2024

## Introducción

La COVID-19 es una infección de origen zoonótico con múltiples formas de manifestación clínica, que van desde muy leve o asintomática, hasta una gravedad conducente al deceso, para la cual, todavía, no se define una terapia específica. Sin embargo, se incrementan las evidencias de acuerdo a los estudios e intervenciones realizadas en diferentes instituciones del mundo y se espera por otras, que se obtendrán como resultado de los estudios clínicos que aún se realizan.<sup>(1)</sup> De ahí la importancia de publicar todas las experiencias, con el objetivo de llegar a este fin.

Desde septiembre de 2020 hasta julio de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó 11 actualizaciones a las directrices sobre el tratamiento de pacientes con COVID-19.<sup>(2)</sup> En ellas se consideran intervenciones a favor, la aplicación de esteroides, medicamentos inhibidores de la Interleuquina-6 (Anti L-6) o el baricitinib y antivirales como el nilmatrervir y ritonavir. Asimismo, hace referencia a recomendaciones débiles o condicionadas para el uso de los medicamentos: molnupiravir, sotrovimab, Remdesivir, carisvimabeimdevimab; y se hace una fuerte recomendación en contra del uso del plasma de convalecientes, la colchicina, la hidroxiclороquina y el lopinavir/ritonavir (Kaletra®).<sup>(3)</sup> Otros autores recomiendan el uso de la oxigenoterapia como apoyo en casos graves, lo cual

resulta común en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda que se produce por esta u otra causa.<sup>(4)</sup>

De forma retrospectiva, resulta relativamente fácil revisar lo que ahora son recomendaciones terapéuticas producto de una evidencia obtenida después de más de dos años de enfrentamiento. Lo difícil es decidir qué hacer en medio de una emergencia, en condiciones limitadas desde el punto de vista económico, con alta transmisión y letalidad, como es el caso de Cuba.

La actuación del personal de la salud cubano en el tratamiento de esta emergencia sanitaria, se resume en el Protocolo Nacional de Actuación para la COVID-19 (PNA).<sup>(5)</sup> De este documento, que constituye la guía para la atención médica en todos los niveles de atención del sistema, se aprueban seis versiones; todas publicadas en la página web del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (INFOMED). Además, se emiten indicaciones por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) hacia los servicios de salud, para su adecuación en los momentos de mayor complejidad. El PNA abarca la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, la convalecencia y otros componentes de la atención sanitaria para todos los grupos etarios, pero, en este caso, el alcance de la investigación actual está definido por los elementos relacionados con la terapéutica de los adultos en cuanto a medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Las seis versiones del PNA se construyen en tan corto tiempo porque en la medida en que se consolidan las evidencias, se adicionan nuevas decisiones clínicas basadas en ellas. La identificación de factores de riesgo de vulnerabilidad (edad y presencia de comorbilidades) relacionadas con los peores desenlaces, lleva a una concentración de la atención en estos. Evidencias de resultados favorables por el uso de inmunomoduladores con efecto antiinflamatorio,<sup>(6)</sup> el uso del interferón,<sup>(7)</sup> la biomodulina-T,<sup>(8)</sup> por citar algunos, lleva a la decisión de introducirlos en la práctica. Esto hace que se regularicen modos de actuar de acuerdo a la situación de cada paciente a lo largo del tiempo, a lo cual los investigadores de este trabajo deciden llamar patrones de actuación. El desarrollo de la industria biotecnológica y la organización de los servicios de salud en el país permiten construir un documento que contiene la experiencia acumulada en el día a día, tanto en la ciencia como en la práctica médica y que a lo largo del tiempo se perfecciona.

Las autoridades sanitarias cubanas definen al PNA como un instrumento para todos los servicios del país, en el tratamiento de los casos,<sup>(5)</sup> por lo que resulta muy importante relatar y poner en consideración de la comunidad científica, nacional e internacional, el proceso de creación de este documento guía a propósito de los resultados epidemiológicos que exhibe Cuba. Se crea el Comité de Innovación (CI) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) como la estructura para la discusión y aprobación de estudios y otras intervenciones que dan lugar a decisiones clínicas para la construcción de este protocolo.<sup>(9,10)</sup>

Los autores se proponen responder a la interrogante: ¿Qué caracterizó el proceso de evolución e implementación del Protocolo Nacional de Actuación para la COVID-19 en Cuba, a partir de las decisiones tomadas en el tiempo para los casos de adultos positivos al virus SARS-CoV-2, según niveles de gravedad? El objetivo de esta investigación fue caracterizar la evolución e implementación del Protocolo Nacional de Actuación para la COVID-19 en adultos.

## Métodos

Se realizó una investigación observacional, descriptiva y retrospectiva, que utilizó técnicas cualitativas para caracterizar la evolución del PNA y la identificación de las pautas de tratamiento a los adultos enfermos de COVID-19 en Cuba, que se implementaron desde marzo de 2020 hasta diciembre de 2021. Se consultaron guías aplicadas a nivel internacional,<sup>(11,12)</sup> así como las principales recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>(13)</sup> De esta forma, fue posible identificar los principios de tratamiento usados en el mundo para esta enfermedad.

Se revisaron las seis versiones del PNA para identificar los elementos del diagnóstico y tratamiento a los adultos confirmados a la enfermedad en cada una de ellas, de acuerdo a los niveles de gravedad de los casos. Para cada versión del PNA, se identificaron las nuevas decisiones que modificaron el documento, convirtiéndolo en una nueva versión.

Se creó un Grupo Nominal<sup>(14)</sup> con 12 miembros del Grupo de Ciencias creado por el MINSAP para el análisis de las decisiones clínicas que se tomaron para el tratamiento a la COVID-19, como parte del protocolo. Integraron este: los médicos del subgrupo de especialidades clínicas que participaron en la elaboración del PNA. La discusión aportó las

propuestas de los elementos clave del diagnóstico y tratamiento que se consideraron decisivos para la evolución de los casos y que se propusieron como los patrones de atención médica para la COVID-19 en Cuba.

Una vez que se obtuvo la propuesta de los patrones de diagnóstico y tratamiento a someter a consulta, se identificaron 25 profesionales especialistas en medicina interna, inmunología y medicina intensiva como posibles expertos para realizarle la consulta de validación de estos componentes en la práctica médica. Estos fueron escogidos en los hospitales seleccionados para tratar la COVID-19, a partir de las comisiones creadas para conducir el proceso de atención médica y otros que estuvieron trabajando directo en los servicios. Fueron especialistas médicos de diferentes instituciones como: el Instituto Pedro Kouri (IPK), Hospital Salvador Allende en La Habana, Hospital Naval, Hospital Joaquín Castillo Duani de Santiago de Cuba y otros hospitales de atención a la COVID-19 en las diferentes provincias.

A cada profesional se le solicitó consentimiento informado para participar en la investigación; luego de su aceptación, se le entregó el cuestionario de autoevaluación de competencias vía electrónica. Las respuestas fueron recibidas por la misma vía y con ello se calculó el coeficiente de competencia,  $K$ , que determinó la inclusión final en el panel de expertos. Un  $K \geq 0,7$  se consideró alto y aceptable para los fines de la investigación. Quedaron elegidos 19 profesionales. Para la validación se aplicó el Método Delphi.<sup>(15)</sup> Esto permitió validar la definición de los patrones identificados en el diagnóstico y el tratamiento del paciente adulto confirmado a la COVID-19.

Para la aplicación de este método, se distribuyó un documento con toda la información del proyecto y los criterios para la definición de los patrones, a lo cual respondían: su concordancia o no, las causas de no estarlo y propuestas de cambio en el instrumento circulado. Se realizaron dos rondas, a través de las cuales se llegó al consenso. En la primera ronda, se realizaron recomendaciones por parte de 11 expertos; en la segunda, 17 estuvieron de acuerdo con las modificaciones recomendadas a partir del resultado de la primera. Así, se llegó a la definición de los patrones de atención médica para los adultos diagnosticados con la COVID-19. Como elemento ético se tuvo en cuenta que no existieran conflicto de intereses entre los expertos e investigadores.

## Resultados

El PNA para la COVID-19 en Cuba se conformó, de manera inicial, a partir de las recomendaciones internacionales y por el uso de fármacos disponibles en el país, de acuerdo a la experiencia del tratamiento de las enfermedades respiratorias. A lo largo de las primeras semanas de enfrentamiento, a partir de las discusiones entre los expertos del MINSAP y los aportes de los científicos de la industria biofarmacéutica, resultaron varios grupos de indicaciones que, en el tiempo, perfeccionaron el tratamiento de los casos y que dieron lugar a las seis “versiones” del protocolo.

La primera versión (V-1.0) se aprobó el 16 de febrero de 2020 antes de detectarse el primer caso, que se diagnosticó el 11 de marzo. El 31 de ese mismo mes, con solo 18 días de aplicación y 212 pacientes tratados, se emitió la segunda versión (V-1.2), con la que se atendieron 643 personas. La versión tres (V-1.3) se emitió el 14 de abril, en la cual se trataron 833 enfermos. La cuarta (V-1.4) se aprobó el 4 de mayo de ese mismo año, y dio paso, después de diagnosticar 570 nuevos casos, el 15 de junio, a la quinta (V-1.5). Esta fue la primera, cuya aplicación se extendió por seis meses y se aplicó en 9 792 pacientes. La versión seis (V-1.6) se puso en práctica el 1 de enero de 2021 hasta el 16 de julio de ese año. Se sumaron en este período 257 465 casos. En esa fecha se emitieron nuevas indicaciones por el MINSAP, las cuales se mantienen vigentes hasta diciembre de 2021, que es el período que abarca el presente trabajo.

Las primeras cuatro versiones estuvieron vigentes durante doce semanas, por lo que fueron consideradas como el “protocolo en construcción”. Este período fue identificado por los autores como la “primera etapa” en la evolución del PNA.

Durante el proceso de construcción, se tomaron decisiones clínicas que modificaron el tratamiento inicial, lo que originó el paso de una versión a la siguiente en poco tiempo. La primera versión recomendó los esteroides y medidas generales de atención a los casos graves de insuficiencia respiratoria. Incluyó la aplicación de interferón alfa 2b, por la experiencia descrita en China, así como de estudios previos que se tenían de su efecto antiviral e inmunomodulador, a lo cual se sumó el agente surfactante pulmonar Surfacén®. Por el efecto proinflamatorio del interferón, su indicación fue dirigida para la etapa precoz de la infección, aunque en algunos casos, al inicio, se usó sin tener en cuenta este aspecto.

Una de las primeras decisiones clínicas introducidas fue usar el tratamiento con interferón, Kaletra® (lopinavir/ritonavir) y cloroquina para los casos de reciente infección. El tratamiento del paciente grave se mantuvo de manera estable en la evolución del PNA con oxigenoterapia, esteroides, antiinflamatorios y antibióticos. En julio de 2020 se comenzaron a tener fuertes evidencias para la no recomendación del uso de la Kaletra® y la cloroquina. En un primer momento, los resultados de Cuba condujeron a recomendar su uso, se decidió dejar su utilización a criterio médico.

Casi de manera inmediata a la aparición de los primeros casos, se comenzaron a proponer como antiinflamatorios para la contención de la tormenta de citoquinas, el anticuerpo monoclonal contra el antígeno linfocitario CD6 (itolizumab) y el péptido sintético inmunomodulador con efecto antiinflamatorio CIGB-258 (Juzvinza®). Se indicaron antibióticos ante la posibilidad de infección bacteriana sobreañadida, también anticoagulantes, plasma de convalecientes, eritropoyetina como citoprotector, medicamentos preventivos como la biomodulina-T con el objetivo de mejorar la calidad de la respuesta inmune en los grupos de mayor riesgo, entre otras decisiones. Se transitó así desde la V-1.0, hasta la V-1.4, que se implementó tres meses después. El intercambio con especialistas que aplicaban estas intervenciones desde los servicios de atención a pacientes resultó decisivo, sobre todo, en las primeras semanas y meses.

En junio de 2020, con la V-1.5, se consideró una “segunda etapa”, cuya implementación se caracterizó por la estratificación del tratamiento en base al riesgo. Uno de los cambios más importantes de esta etapa fue vigilar, de manera intensiva, en salas independientes dentro del hospital a los casos de mayor vulnerabilidad. Esto se fundamentó en la discusión de los resultados de estudios de los factores relacionados con la letalidad y transición a la gravedad. Entre los principales cambios realizados se destacan, la estratificación del riesgo de acuerdo a: la edad (mayor de 65 años), la existencia de comorbilidades y la gravedad del cuadro clínico, por cuanto eran los que mayor incidencia tenían en la letalidad.

También, se enriqueció el documento con anexos que contenían especificidades técnicas recomendadas por los Grupos Nacionales de las Especialidades de Inmunología, Nefrología, Endocrinología, Pediatría, Obstetricia, y otras de carácter preventivo presentadas por la Dirección de Enfermería del MINSAP, entre otros.



En la V-1.5 del PNA, como consecuencia de lo anterior, se realizaron modificaciones en cuanto al tratamiento. Se retiraron el olsetamivir y la azitromicina para casos sospechosos por falta de evidencias de su utilidad. Se introdujo el Heberferón® (interferón alfa 2b + interferón gamma) como primera línea de tratamiento, entre los interferones disponibles. La comparación entre ellos, en un ensayo clínico, llevó a recomendarlo como primera opción, y en su defecto, al Heberón® (interferón alfa 2b). Por otra parte, se diferenció el tratamiento de los casos “confirmados asintomáticos” del “confirmado sintomático”. Se comenzaron a tratar a los casos de bajo riesgo, solo con interferón, tuvieran o no síntomas.

Se iniciaron en esta versión los tratamientos para la persistencia de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (TR-PCR) positivas, después del primer examen evolutivo. Se indicaron como tratamiento para estos casos los interferones y como alternativas la ozonoterapia y el plasma de convalecientes, los cuales se iniciaron como estudios clínicos.

En enero de 2021 inició la implementación de la V-1.6, que se mantuvo vigente durante los seis meses siguientes, a lo que se le reconoció como “tercera etapa”. En este período, dado que se fortaleció el componente de control epidemiológico, se inició el aislamiento domiciliario de los contactos. Además, se crearon las Unidades de Vigilancia Intensiva en los hospitales, para la atención diferenciada a casos de alto riesgo, iniciada en la versión anterior. En cuanto al tratamiento farmacológico, se adelantaron los antiinflamatorios como itolizumab y Juzvinza® a la etapa de cuadro moderado, cuando aparecían signos de inflamación. Esto se sustentó en su mecanismo de acción consistente en la prevención de la tormenta de citoquinas.

El 16 de julio de 2021, posterior al inicio de la vacunación, se emitieron nuevas modificaciones para el manejo en los servicios y sobre todo en la Atención Primaria de Salud (APS), aunque, no se publicó un documento integrado como en las versiones anteriores. Se definió, por consenso de los autores, que este momento marcó el inicio de una “cuarta etapa”. En ella, se comenzó a implementar en todo el territorio nacional, el ingreso en el hogar para confirmados leves y asintomáticos de bajo riesgo.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se introdujo el uso de un interferón con formulación para uso nasal (Nasalferón®) para los contactos de casos de mayor riesgo ingresados en el domicilio. Por otra parte, se diferenció el manejo de los pacientes vacunados, que se

incrementaron de manera exponencial y se añadió al tratamiento del caso grave, el anticuerpo monoclonal nimotuzumab como otra alternativa de antiinflamatorio, primero en el contexto de un ensayo clínico y luego como parte del protocolo.

En resumen, el Protocolo Nacional de Actuación para la COVID-19 transitó por cuatro etapas. La primera etapa con cuatro versiones, una versión en la segunda y otra en la tercera, vigentes por seis meses cada una, que dieron paso a una cuarta etapa desde julio y hasta diciembre de 2021 con una sexta versión modificada.

Los expertos coincidieron con el resultado que fundamentó el surgimiento de cuatro patrones de actuación médica para el tratamiento de los adultos positivos. Para llegar a este resultado primero, se agruparon los tratamientos más usados por niveles de gravedad y por versiones del PNA. En un primer análisis, se visualizaron ocho patrones. Al examinar cada versión y las modificaciones a lo largo del tiempo para un mismo nivel de gravedad, así como el volumen de casos atendidos en cada una, se eliminaron aquellos que no mostraron la efectividad por la cual se propusieron en un primer momento. Por ejemplo, en el caso del enfermo leve hubo varias modificaciones del tratamiento por decisiones tomadas en las diferentes etapas. En un primer momento se usó el interferón, la Kaletra® y la cloroquina. Después, quedó la indicación de esta triada condicionada a la aparición de síntomas y luego se recomendó el uso solo de interferones condicionados a existencia de riesgo de complicaciones; por lo que se manifestaron varias formas de tratar al leve hasta que se propuso al interferón en cualquiera de sus formas como un componente farmacológico. El moderado tuvo dos maneras de tratarse en las cuatro etapas por lo que cuenta con dos patrones condicionados a la aparición de signos de inflamación sistémica. El tratamiento al grave fue más estable en el tiempo. De esta forma quedaron definidos cuatro patrones de actuación de acuerdo a la severidad del cuadro clínico (tabla 1).

**Tabla 1** - Patrones de atención del Protocolo Nacional de Actuación para la COVID-19 en Cuba de acuerdo a la gravedad del caso

Patrón de tratamiento	Paciente al que va dirigido	Elemento clave del tratamiento que lo define
<b>Patrón 1</b>	Leve o asintomático	Interferón (Heberferón®, Heberón® o Nasalferón®) en dependencia del nivel del sistema de salud donde se decide su tratamiento, si tiene o no esquema de vacunación completo y de los factores de riesgo. Vigilancia de aparición de complicaciones
<b>Patrón 2</b>	Moderado sin signos de inflamación	Mantiene el interferón, igual que en el leve y se añaden antibióticos si hay criterios, anticoagulantes en dosis preventiva y una vigilancia intensiva para medir la aparición de marcadores de inflamación, lo cual definiría un patrón diferente del tratamiento
<b>Patrón 3</b>	Moderado con signos de inflamación	Se retira el interferón y se trata con antiinflamatorios (Juzvinza®, itolizumab o el nimotuzumab) preventivo a la tormenta de citoquinas. Los anticoagulantes se administran en dosis terapéuticas. Se evalúa la posibilidad de oxigenoterapia y también se realiza la vigilancia intensiva en función de evitar la transición a la gravedad
<b>Patrón 4</b>	Severo (Grave o crítico)	Continuidad o indicación de los antiinflamatorios. Antibióticos si es necesario, oxigenoterapia, anticoagulantes, citoprotectores y esteroides. Aparece la clasificación de crítico para los que sean tributarios de ventilación asistida.

En el patrón 1 es necesario señalar que el tratamiento con interferones quedó dirigido a los casos de mayor riesgo que de forma general se ingresaron en los centros de hospitalización. A los de bajo riesgo se les indicó tratar en el domicilio con seguimiento y vigilancia de complicaciones por el equipo de salud del nivel primario de atención.

En el patrón 2, el cuadro moderado se diferencia del leve en la aparición de signos de inflamación pulmonar ligera, pero sin signos de enfermedad inflamatoria sistémica. La aparición de marcadores de inflamación, definió un patrón diferente del tratamiento. Aquí la vigilancia estrecha fue decisiva para salvar la vida del paciente.

El patrón 3 se aplicó cuando al paciente le aparecieron signos de inflamación sistémica, que constituyó un signo de agravamiento, con ello se indicó vigilancia intensiva para evitar el paso al cuadro grave o crítico.

El patrón. 4, dirigido al caso grave, se mantuvo bastante regular en el tiempo desde el inicio de la elaboración del PNA. Solo se modificó al proscribir el interferón en esta fase de la enfermedad en las primeras semanas.

## Discusión

Al analizar las características de cada etapa del PNA, se observó que el proceso de implementación del protocolo en el sistema de salud adoptó diferentes patrones de atención

médica, en la medida que se sucedieron los cambios en cada una, para tratar de forma homogénea a todos los casos, de acuerdo a la gravedad del cuadro.

Se puede afirmar que, después de la etapa de construcción del PNA, la implementación de la Versión 1.5 significó la consolidación de este. Fue la versión más integral y se aplicó durante más tiempo que las anteriores sin necesidad de introducir nuevos cambios. Este comportamiento estuvo en correspondencia con el hecho de que la toma de decisiones se basó en estudios clínicos, y la experiencia práctica que se adquirió en los servicios después de cuatro meses de enfrentamiento.<sup>(16,17,18,19,20,21,22,23,24,25)</sup> La introducción de las salas de vigilancia intensiva (UVI), en esta versión, facilitó la atención diferenciada a pacientes de alto riesgo en tránsito a la gravedad.<sup>(26,27)</sup> También, se reflejó en experiencias de territorios como la provincia cubana de Cienfuegos.<sup>(28)</sup>

La industria farmacéutica cubana, con más de seis décadas de desarrollo, propuso al sistema de salud los mejores resultados científicos que podían aplicarse. Todas las decisiones clínicas aprobadas por el Comité de Innovación se introdujeron de acuerdo a los requisitos éticos y regulatorios establecidos por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos,<sup>(29)</sup> así como guiados por las normativas internacionales.<sup>(30)</sup> Muchas de estas intervenciones formaron parte de ensayos clínicos y estudios de intervención que se inscribieron en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos.<sup>(31)</sup> En medio de la emergencia sanitaria se diseñó una estrategia de ética de investigación en salud,<sup>(32)</sup> que dio respaldo a las decisiones tomadas y a partir de la cual se aprobaron y siguieron las investigaciones que se desarrollaron. Más que versiones, los autores confirmaron con los expertos que fueron cuatro etapas con características definidas por las decisiones clínicas que se tomaron.

Se vivieron momentos críticos, con escasez de medicamentos, reactivos y hasta del propio oxígeno medicinal, entre otros recursos. La capacidad de tomar las decisiones para el manejo de los casos en interacción constante con los equipos de las provincias contribuyó a perfeccionar la implementación del protocolo y adaptarlo a cada circunstancia. La organización del Sistema Nacional de Salud y la forma en que se condujo todo el proceso formó parte de una estrategia de país.

El adelanto de los antiinflamatorios condicionado a la aparición de signos de inflamación sistémica, previos a la gravedad, demostró mayor efectividad.<sup>(18)</sup> Esto fue posible por el

intercambio entre epidemiólogos y clínicos en la interpretación de estudios para la estratificación del riesgo y permitió la vigilancia intensiva de los casos más vulnerables y la concentración de los recursos en los pacientes más necesitados.

El paciente con cuadro moderado constituyó un escenario decisivo para frenar la aparición de complicaciones graves. Este fue un elemento clave en la organización e implementación del protocolo, porque permitió actuar para frenar la tormenta de citoquinas. Esto pudiera relacionarse con el logro del 98 % de recuperación y la incidencia de letalidad por debajo de uno, la mayor parte del tiempo de la epidemia.<sup>(33)</sup> Constituye un elemento a demostrar en futuras investigaciones.

La evolución del protocolo dio como resultado estas pautas, que se consolidaron en la medida que se generalizó. Se introdujeron nuevas decisiones, pero también se retiraron algunas que cambiaron la manera o el momento de su aplicación. Esto hizo que se regularizaran modos de actuar en el tiempo, de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico.

El proceso de transformación de las formas iniciales de tratamiento, en los cuatro patrones resultantes, fue resultado de contrastar la evidencia que apareció en investigaciones nacionales e internacionales<sup>(34,35,36,37,38)</sup> y a las opiniones de los expertos cubanos, con la aplicación a lo largo del tiempo. Se fundieron dos perspectivas de mirar los patrones: desde su aparición por etapas hasta su consolidación en la práctica en los niveles de gravedad de los casos.

La mirada a los patrones a través de las diferentes versiones es inevitable, porque es la que se aprecia en el proceso de descripción y construcción teórica, pero al llegar a la etapa final resulta un modelo de tratamiento que se establece por cada nivel de gravedad clínica como resultado del análisis. La primera perspectiva es debido al curso investigativo y la segunda, lo que queda establecido para la práctica.

En sentido general, las pautas utilizadas en Cuba para abordar la terapéutica de la enfermedad se asemejan a lo que en el mundo se hizo. El PNA tiene una particularidad difícil de encontrar en un país del tercer mundo, por el hecho de que el 85 % de los medicamentos indicados son producidos por la industria farmacéutica nacional,<sup>(9)</sup> para cumplir roles terapéuticos similares a los fármacos usados en países desarrollados. Fue una oportunidad que demostró la importancia que tuvo priorizar el desarrollo de esta rama

décadas atrás. En los tratamientos se usaron productos innovadores, algunos reposicionados a propósito de esta afección y con resultados favorables.

Los resultados integran la aplicación de vacunas específicas, la aplicación del PNA y la gestión epidemiológica. Estos formaron parte de un Plan Nacional con la participación de todos los sectores. Se refleja en publicaciones nacionales que resumen la gestión de riesgos y aplicación en determinados contextos de la COVID-19.<sup>(39,40)</sup>

También, existen registros en el ámbito internacional con los datos estadísticos del comportamiento mundial. El sitio “Our World in Data” muestra la cantidad de pacientes diagnosticados y fallecidos por millón de habitantes, por países, que incluye las cifras de Cuba. El número de casos por millón de habitantes estuvo por debajo de países más desarrollados como Francia, Estados Unidos, Alemania, entre otros.<sup>(33)</sup> Aunque el PNA no fue la única medida responsable de los resultados que traducen estos datos, fue un componente importante de ello.

Los pacientes diagnosticados durante la pandemia superaron el millón y los decesos los 8500. En el período en que se enmarcó esta investigación, desde marzo de 2020 a diciembre de 2021, se diagnosticaron 966 480 casos. La mayor cantidad en las etapas 3 y 4. En la primera y segunda etapas, se atendió un 1,2 % de la casuística, según los datos oficiales del MINSAP.<sup>(34)</sup> A partir de enero de 2021 se incrementaron de forma exponencial los pacientes y las intervenciones puestas en práctica. La mayoría de los casos atendidos en Cuba correspondieron a la V-1.6, en la cual se manifiestan los cuatro patrones de atención médica descritos. A la aplicación de las intervenciones que formaron parte del PNA, con las particularidades del contexto cubano, de conjunto con las medidas de control epidemiológico, incluidas las vacunas, se le puede considerar un importante aporte al control del mayor desafío sanitario que ha tenido el Sistema Nacional de Salud.

El Protocolo Nacional de Actuación para la COVID-19 evolucionó en cuatro etapas y se consolidó en la medida que fueron creciendo las evidencias de las decisiones clínicas que se tomaron. La estratificación de riesgo por edad, factores de riesgo y grado de gravedad del cuadro permitieron definir el tratamiento médico para cada fase del cuadro clínico y dio lugar a la aparición de cuatro patrones de atención médica. La modificación de los patrones de atención de acuerdo a la gravedad y el riesgo de los pacientes pudo contribuir con la tasa

de recuperados de la enfermedad, pero esto solo abre camino a nuevas investigaciones que lo demuestren.

## Referencias bibliográficas

1. Fuentes-Aspe R, Huaiquilaf-Jorquera S, Oliveros MJ, Soto A. Características de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión de literatura emergente. *Medwave*. 2021 [03/12/2022];21(05):e8206. Disponible en: <https://www.medwave.cl/revisiones/analisis/8206.html>
2. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline. Bethesda: NIH; 2022 [acceso 03/12/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines. Bethesda: NIH. 2022 [acceso 23/01/2023]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
4. Ferrer M. Tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda. *Medicina Integral*. 2001 [acceso 03/12/2022];38(5). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13018822>
5. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Protocolo de Actuación Nacional Cuba. 2021 [acceso 03/12/2022]. Disponible en: [https://files.sld.cu/editorhome/files/2021/03/VERSION\\_FINAL\\_6\\_EXTENDIDA\\_PROTOCOLO\\_REVISADA\\_28\\_MARZO\\_2021.pdf](https://files.sld.cu/editorhome/files/2021/03/VERSION_FINAL_6_EXTENDIDA_PROTOCOLO_REVISADA_28_MARZO_2021.pdf)
6. Hernandez IC, Suárez VM, Ramos EH, Marrero YT, Dominguez GD, Pérez YD, *et al*. BIOMODULINA T® Modulates Lymphocyte Compartments in Institutionalized Cuban Geriatric Patients. *J Cell Immunol*. 2022;4(2):79-91. DOI: <http://doi.org/10.33696/immunology.4.135>
7. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020 [acceso 10/09/2023];178:104791. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275914/>
8. Hernández-Ramos E, Marsán-Suárez V, Casado-Hernández I. Inmunomodulación de Biomodulina-T® y VA-MENGOC-BC® sobre subpoblaciones linfocitarias de adultos

- mayores. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2022 [acceso 10/10/2023];38(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1608>
9. Pérez Rodríguez R, Morales Suárez I. ¿Qué puede lograr la ciencia durante las pandemias? Anales de la ACC. 2022 [acceso 03/12/2022];12(1):e1183. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1183>
10. Mejias-Sanchez Y, Morales-Suárez I, Arteaga-García A, Alfonso-Sánchez I. Estructuración del Protocolo Cubano de Actuación para la Atención de Casos COVID-19. Revista Cubana de Salud Pública 2021 [acceso 10/10/2023];47(3). Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2922>
11. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res.* 2020 [acceso 03/12/2022];7(1):4. Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40779-020-0233-6.pdf>
12. Pareja Cruz A, Luque Espino JC. Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19. *Horiz. Med.* 2020 [acceso 13/02/2023];20(2):e1216. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2020000200013&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200013&lng=es)
13. Organización Mundial de la Salud (OMS). Opciones terapéuticas y COVID-19. Orientación evolutiva. Washington DC: OMS; 2020 [acceso 23/02/22]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337983/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-spa.pdf>
14. Díaz SM, Zaragozí E, Loret de Mola TT. Grupo nominal como técnica de intervención en la comunidad. *AMC.* 1997 [acceso 13/02/2023];1(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02551997000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02551997000200005&lng=es)
15. García M, Suárez M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. *RevCub Salud Pública.* 2013 [acceso 03/12/2022];39(2):253-67. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662013000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662013000200007)
16. Liza O. El Surfacen en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo en adultos. *Rev Archivo Médico de Camagüey.* 2014 [acceso 16/09/2022];18(4):356-358.



Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552014000400001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000400001&lng=es)

17. Díaz Y, Ramos-Suzarte M, Martín Y, Calderón NA, Santiago W, Viñet O, *et al.* Use of a Humanized Anti-CD6 Monoclonal Antibody (Itolizumab) in Elderly Patients with Moderate COVID-19. *Gerontology*. 2020 [acceso 10/09/2023];66(6):553-561. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105142/>

18. Venegas-Rodríguez R, Serrano-Díaz A, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Rittolles-Navarro A, Grecesqui-Cruz I, *et al.* El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2021 [acceso 16/09/2023];50(4):e02101675. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1675/1143>

19. Pérez-Oliva-Díaz J. 15 años de eritropoyetina recombinante humana cubana. Beneficios y retos. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2013 [acceso 13/02/2023];12(3). Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/84>

20. Madrigal L, Yanes B, Hernández M. Terapia con biomodulina T en pacientes vulnerables a COVID-19. *Acta Médica del Centro*. 2021 [acceso 03/12/2022];15(4):488-96. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1560/1468>

21. Cañete R, Afonso J, Brito K. The Effects of the Uncontrolled Use of Biomodulina T on the Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 Infection in Older Cuban Adults: An Open Label Evaluation. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2022 [acceso 03/12/2022];96:100662. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8754455/>

22. Gonzáles-Losada C, González-Blanco A, González-Lodeiro L, Beato Canfux AI, del-Barco-García D, Guillén-Nieto GE. Contribución del tratamiento con Interferón-Alpha 2b humano recombinante en pacientes sintomáticos y asintomáticos con infección por el virus SARS-CoV2. *Rev Haban Cienc Méd*. 2022 [acceso 04/12/2022]; 21(4):e4877. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4877/3166>

23. Arenas F, Calunga F, Menéndez C Vera Y. La ozonoterapia y su aplicación en relación con la fisiopatología de la enfermedad por COVID-19. *Rev Panorama Cuba y Salud*. 2020

- [acceso 26/11/2022];15(3):104-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99787&id2>
24. Hernández J, Planas N, Portela S, Peña Y, Abdo A, Castellanos R, *et al.* Uso profiláctico de nasalferon contra la COVID-19 en trabajadores de la salud. Estudio de vigilancia temprana. Rev Haban Cienc Méd. 2022 [acceso 26/11/2022];21(2):e4759. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4759/3084>
25. Centro de Inmunología Molecular. Estudio de seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal nimotuzumab en el tratamiento de pacientes graves con neumonía por SARS-CoV-2. (COVID-19). Protocolo de ensayo clínico. En: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. 2022 [acceso 26/11/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000369-Sp>
26. Morales L, Galán L, Cruz T, Pavón N, Maragoto C, Morales I, *et al.* Clinical Phenotypes and Mortality Biomarkers: A Study Focused on COVID-19 Patients with Neurological Disease sin Intensive Care Units. Behav Sci. 2022 [acceso 26/11/2022];12:234. Disponible en: [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/behavsci/behavsci-12-00234/article\\_deploy/behavsci-12-00234.pdf?version=1657858364](https://mdpi-res.com/d_attachment/behavsci/behavsci-12-00234/article_deploy/behavsci-12-00234.pdf?version=1657858364)
27. Portal-Miranda J. Respuesta de Cuba para enfrentar la COVID-19 y sus retos. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2023 [acceso 10/02/2023];74(3). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/973>
28. Chávez VI, Reyes HM, Delgado HM, Duany LE. Organization of the fight against COVID-19 in a hospital institution. Cienfuegos Province, 2020-2021. Medisur. 2023 [acceso 11/02/2024];21(1):99-107. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2023000100099&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2023000100099&lng=es)
29. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000 [acceso 25/04/2022]. Disponible en: [https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir\\_BPC.pdf](https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf)
30. International Conference on Harmonisation. Integrated Addendum to E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Bruselas: ICH; 2016 [acceso 26/04/2022]. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)

31. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos; Infomed. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos Clínicos La Habana: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos; 2014 [acceso 03/12/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/>
32. Arteaga A, Cachimaille Y, Amoroto M, Rodríguez J, Jiménez G, Arteaga S, *et al.* El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos en el enfrentamiento a la COVID-19: principales aportes. Actas de la Jornada por el 30 aniversario del Cencec. 2021 [acceso 26/11/2022]. Disponible en: <http://actasdecongreso.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=3735>
33. Our World In Data. Cuba: Coronavirus Pandemic Country Profile. c2020-ago2023 [acceso 03/12/2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/cuba>
34. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. FMC. 2021 [acceso 10/10/2023];28(1):40-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>
35. Medicamento producido por Cuba y China ayuda en tratamiento de pacientes con COVID-19. XinhuaEspañol (Xinhua News Agency). 2020 [acceso 03/12/2022]. Disponible en: [http://spanish.xinhuanet.com/2020-02/27/c\\_138824325.htm](http://spanish.xinhuanet.com/2020-02/27/c_138824325.htm)
36. IRIS Panamerican Health Organization. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. 2020 [acceso 04/12/2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>
37. Scolari MJ. COVID-19: el turno de los anticoagulantes. Rev. OFIL·ILAPHAR. 2020. [acceso 01/11/2022];30(3):260-1. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-714X2020000300260&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000300260&lng=es)
38. Korley F, Durkalski-Mauldin V, Yeatts S, Schulman K, Davenport R, Dumont L, *et al.* Early Convalescent Plasma for High-Risk Out patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 [acceso 01/11/2022];385:1951-60. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103784>
39. Jorna-Calixto A, Véliz-Martínez P, Vidal-Ledo M, Véliz-Jorna A. Gestión de los riesgos sanitarios en el enfrentamiento a la COVID-19 en Cuba. Rev. Cub. Sal. Púb. 2020 [acceso 04/12/2022];46(Supl. especial):e2696. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2696/1565>

40. Cobas-Planchez L, Mezquia-de-Pedro N, Armenteros-Terá SS. Evolución de pacientes tratados según protocolo cubano para la COVID-19 en el hospital “Frank País García”. RevElec Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020 [acceso 27/06/2022];45(6). Disponible en: [http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2371/pdf\\_718](http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2371/pdf_718)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

*Conceptualización:* Amaylid Arteaga García, Agustín Lage Dávila, María Acelia Marrero Miragaya, Héctor Lázaro Lara Fernández, Yamile Cahimaille Benavides.

*Curación de datos:* Amaylid Arteaga García, Ileana Morales Suárez, Ricardo Pereda González, Yoerquis Mejías Sánchez, Daniel González Rubio.

*Análisis formal:* Gladys Jiménez Rivero, Yamile Cachimaille Benavides, Amaylid Arteaga García.

*Investigación:* Amaylid Arteaga García, Héctor Lázaro Lara Fernández, María Acelia Marrero Miragaya.

*Metodología:* Amaylid Arteaga García, María Acelia Marrero Miragaya, Héctor Lázaro Lara Fernández.

*Administración del proyecto:* Amaylid Arteaga García.

*Supervisión:* Agustín Lage Dávila, María Acelia Marrero Miragaya, Héctor Lázaro Lara Fernández, Ileana Morales Suárez.

*Validación:* Yoerquis Mejías Sánchez, Ricardo Pereda González, Daniel González Rubio.

*Visualización:* Amaylid Arteaga García, Agustín Lage Dávila, María Acelia Marrero Miragaya, Héctor Lázaro Lara Fernández, Yamile Cahimaille Benavides, Ileana Morales Suárez, Gladys Jiménez Rivero.

*Redacción - borrador original:* Amaylid Arteaga García.

*Redacción - revisión y edición:* Amaylid Arteaga García, Agustín Lage Dávila, María Acelia Marrero Miragaya, Héctor Lázaro Lara Fernández, Yamile Cahimaille Benavides, Ileana Morales Suárez, Gladys Jiménez Rivero, Yoerquis Mejías Sánchez.