



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE IVERMECTINA EN PACIENTES
CON COVID-19**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICO FARMACEUTA**

AUTOR: DAVID ANDRÉS VISCARRA PINZA

DIRECTORA: Dra. MARITZA DEL ROSARIO MARTÍNEZ LEÓN, MGS

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE IVERMECTINA EN PACIENTES CON
COVID-19**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICO FARMACEUTA**

AUTOR: DAVID ANDRÉS VISCARRA PINZA

DIRECTORA: Dra. MARITZA DEL ROSARIO MARTÍNEZ LEÓN, MGS

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

David Andrés Viscarra Pinza portador de la cédula de ciudadanía N° **1718283953**. Declaro ser el autor de la obra: “**Seguridad y eficacia de ivermectina en pacientes con COVID-19**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **9 de agosto de 2022**

David Andrés Viscarra Pinza

C.I. 1718283953

CERTIFICACIÓN:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado “**SEGURIDAD Y EFICACIA DE IVERMECTINA EN PACIENTES CON COVID-19**”, realizado por **VISCARRA PINZA, DAVID ANDRÉS**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución bajo el asesoramiento permanente de mi persona en calidad de Tutora, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, 01 de agosto de 2022



Dra. Maritza del Rosario Martínez León

CI: 0104269089

RESUMEN

Tras la primera manifestación del virus de la COVID-19 en el mundo, se reportó que esta nueva enfermedad viral desarrollaba cuadros de síntomas respiratorios graves y progresivos, hasta causar la muerte del paciente. La ivermectina es un medicamento semisintético producida por la bacteria *Streptomyces avermitilis*, que principalmente se utilizaba como antiparasitario contra la oncocercosis y la strongiloidiasis, sin embargo, tras el suceso de la pandemia se comenzó a implementar como posible tratamiento terapéutico contra la enfermedad de la COVID-19.

Objetivo: El objetivo de esta investigación fue evaluar la seguridad y eficacia de la ivermectina en pacientes con COVID-19.

Materiales y métodos: Esta investigación fue en base a una revisión bibliográfica en artículos publicados de las siguientes bases de datos como: PubMed, Scopus, Redalyc, Google Académico, Web of Science, Springer, sitios web y la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca. Cabe mencionar que se incluyó un total de 46 artículos científicos con los criterios de inclusión previamente ya establecidos.

Conclusiones: Se determinó que el fármaco es capaz de inhibir la proteína viral y el heterodímero de la importina $\alpha/\beta 1$, lo que origina a la inhibición de la replicación viral en el organismo evitando que la enfermedad avance. Hoy en día se conoce los resultados de muchos estudios in vitro en la que se comprueba su eficacia en etapas iniciales de la infección, sin causar efectos adversos y complicaciones durante su uso. Sin embargo, los análisis clínicos reportan que se necesitan más estudios para determinar su efectividad como tratamiento antiviral.

Palabras clave: Coronavirus, eficacia, seguridad, ivermectina, tratamiento

ABSTRACT

After the first manifestation of the COVID-19 virus in the world, it was reported that this new viral disease developed severe and progressive respiratory symptoms, leading to the patient's death. Ivermectin is a semi-synthetic drug produced by the bacterium *Streptomyces avermitilis*. It was mainly used as an antiparasitic against onchocerciasis and strongyloidiasis; however, after the pandemic event, it began to be implemented as a possible treatment against COVID-19.

Objective: This investigation aimed to evaluate the safety and efficacy of ivermectin in patients with COVID-19.

Materials and methods: This research was based on a bibliographic review of published articles in the following databases: PubMed, Scopus, Redalyc, Google Scholar, Web of Science, Springer, websites, and the virtual library of the Catholic University of Cuenca. It is important to mention that a total of 46 scientific articles were included with the previously established inclusion criteria.

Conclusions: It was determined that the drug could inhibit the viral protein and the importin α/β 1 heterodimer, which leads to the inhibition of viral replication in the organism preventing disease progression. Today we know the results of many in vitro studies proving its efficacy in the early stages of infection without causing adverse effects and complications during its use. However, clinical analyses report that further studies are needed to determine its effectiveness as an antiviral treatment.

Keywords: Coronavirus, efficacy, safety, ivermectin, treatment

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	1
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	2
I.3.- OBJETIVOS.....	6
I.3.1.-Objetivo General:.....	6
I.3.2.-Objetivos Específicos:.....	6
I.4.- MARCO TEÓRICO.....	7
I.4.1.- Antecedentes:.....	7
I.4.2.- Marco referencial:.....	9
4.2.1.- COVID-19.....	9
4.2.2.- ESTRUCTURA.....	10
4.2.3.- REPLICACIÓN.....	10
4.2.4.- PATOLOGÍA.....	10
4.2.5.- SINTOMATOLOGÍA.....	11
4.2.6.- TRANSMISIÓN.....	12
4.2.7.- DIAGNÓSTICO.....	12
4.2.8.- IVERMECTINA.....	13
4.2.9.- COMPOSICIÓN QUÍMICA.....	13
4.2.10.- FARMACOCINÉTICA.....	13
4.2.11.- MECANISMO DE ACCIÓN.....	14
4.2.12.- POSOLOGÍA Y TRATAMIENTO.....	15
4.2.13.- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	18
4.2.14.- REACCIONES ADVERSAS.....	19
4.2.15.- EFECTIVIDAD FARMACOLÓGICA.....	20
4.2.16.- EFECTIVIDAD EN PROFILAXIS.....	24
4.2.17.- SEGURIDAD.....	26

4.2.18.- FACTORES DE RIESGO.....	28
4.2.19.- ESTUDIOS EN DESARROLLO	29
CAPÍTULO II.2.- METODOLOGÍA.....	31
1.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	31
1.3.UNIVERSO DE ESTUDIO, TRATAMIENTO MUESTRAL Y MUESTRA.....	31
II.2.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	31
2.1.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	31
II.3.- METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.....	32
II.5.1.- ASPECTOS ÉTICOS.....	32
CAPÍTULO III.1.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

DEDICATORIA.

A mis queridos padres y hermana, fuente inagotable de bondad que me han acompañado y apoyado durante toda mi vida y el desenvolvimiento de mi carrera universitaria. Así como a todas aquellas personas cercanas que estuvieron durante todo el proceso de mi vida profesional.

AGRADECIMIENTOS:

Mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que siempre estuvieron brindándome su apoyo y al mismo tiempo me transmitieron entusiasmo y cariño. A Dios por brindarme salud y vida para luchar por mis sueños.

A mis padres que han sido siempre un pilar fundamental en mi vida, por todo el cariño que me han sabido tener siempre y sobre todo porque me han sabido apoyar, en cada momento.

De manera especial a mi tutora Q.F Maritza Martínez que con entusiasmo estuvo dispuesta a transmitirme sus conocimientos y ayuda tanto profesional como moral para el desenvolvimiento de esta investigación.

A los docentes de la facultad de biofarmacia por los conocimientos inculcados para la formación de mi carrera profesional.

I. INTRODUCCIÓN

Para finales del año 2019 se diagnosticó una neumonía de causas desconocidas en China, posteriormente se determinó que el patógeno causal, era el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2, causante de COVID-19), que tiene la capacidad de ocasionar un cuadro crítico de insuficiencia respiratoria severa hasta causar la muerte en el paciente (1).

Con el paso del tiempo la infección llegaría a más de 200 países alrededor del mundo. La alta tasa de mortalidad del nuevo virus llamó la atención de los médicos investigadores para dar inicio con la búsqueda de tratamientos antivirales. Durante el trayecto del estudio, investigadores australianos encontraron un efecto antiviral en un medicamento antiparasitario contra células infectadas por SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo 2). A raíz del estudio, surgieron múltiples fuentes de información afirmando que la ivermectina podría tener la eficacia necesaria para tratar la enfermedad viral (2,4).

La ivermectina es un medicamento antiparasitario de amplio espectro avalado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) que aumenta la neurotransmisión mediada por el receptor GABA (Ácido γ -Aminobutírico) y se fusiona a los canales de cloruros activados por glutamato en los parásitos. Además, se reporta que fortalece el sistema inmunitario incrementando la producción de las interleuquinas y las citoquinas, por último activa la producción de aniones superóxido incrementando la respuesta inmunitaria de las células blancas en el organismo (7).

De igual forma se ha podido demostrar por método in vitro los efectos antivirales del medicamento contra algunos virus con genoma de ARN como el virus de la influenza, zika, chikungunya y enfermedad de newcastle entre otras, cabe mencionar que este fármaco tiene la capacidad de bloquear la replicación del virus

de la inmunodeficiencia inhibiendo la interconexión con la proteína integrasa viral y el heterodímero $\alpha/\beta 1$ de la importina estructural del VIH (8,10).

La presente revisión bibliográfica tuvo como finalidad evaluar la seguridad y efectividad de la ivermectina en pacientes con COVID-19, adicionalmente se plantea que esta investigación comprenda una variedad de información general del fármaco como: propiedades farmacológicas, mecanismo de acción y efectos adversos etc.

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

Situación problemática:

El síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), es una patología viral, en los primeros casos que fueron reportados en diciembre del año 2019 en Wuhan, China. La sintomatología más habitual registrada en los pacientes afectados, incluía: fiebre, tos, cansancio, pérdida del gusto o del olfato y la dificultad para respirar (1,2).

En la actualidad existen varios tratamientos farmacológicos empíricos, los cuales señalan muy poca evidencia científica referente a su efectividad y seguridad, algunas alternativas que se han venido usando son: azitromicina (500mg QD por 10 días, asociado a acetilcisteína 200mg QD por 10 días), hidroxiclороquina (200 mg c/12 horas vía oral por 5 días), favipiravir (día uno 1600 mg 2 veces al día, y de los 2 a 14 días 600 mg, 2 veces al día), lopinavir/ritonavir (400 mg/ 100 mg vía oral, c/12 horas por 7 a 14 días), interferón, corticoides e ivermectina entre los más usados (1,2). Además, se deben resaltar los efectos secundarios y toxicológicos de estos tratamientos que pueden complicar el estado del paciente (3).

Un estudio evaluativo que se realizó mediante el método *in vitro* de SARS-CoV-2, en células Vero para verificar la efectividad entre la hidroxiclороquina y cloroquina, la cual dio como resultado a la hidroxiclороquina como un fármaco de mayor efecto antiviral contra el SARS-CoV-2(3). Sin embargo, no han sido reportadas de igual manera la seguridad ni efectividad de estos fármacos para tratar la COVID-19 (5).

La ivermectina es recomendada para uso en enfermedades parasitarias específicamente oncocercosis, estrongiloidiasis entre otros helmintos intestinales. La organización mundial de la Salud (OMS) recomendó usar ivermectina solamente en ensayos clínicos, no como tratamiento profiláctico hasta que se disponga de más estudios que comprueben su efectividad (4,8). Al día de hoy, se están realizando múltiples ensayos clínicos para afirmar la evidencia de algunos análisis observacionales, estudios in vitro y reportes de casos sobre la eficiencia de la ivermectina contra la COVID-19 (8).

La falta de tratamientos específicos contra COVID -19, genera un gran problema farmacológico como: la farmacoresistencia de los antibióticos, la aparición de efectos secundarios y toxicológicos en los pacientes (1,2). Si bien es cierto la evidencia científica sobre su eficacia y seguridad frente al SARS-CoV-2, es deficiente para determinar su efecto antiviral que permita disminución de la tasa de gravedad de los síntomas y la muerte del paciente (3,5).

Problema de investigación:

La infección de COVID-19 afectó fuertemente algunos países de América Latina especialmente a Ecuador que cobró alrededor de 35 mil vidas en todo el país, sin embargo, las autoridades locales de salud tras revisar informes, estudios observacionales y ensayos clínicos sobre la eficacia del fármaco, llegaron a la conclusión que la ivermectina posee mayor efectividad en las primeras etapas de la enfermedad. Se ha reportado que en los análisis de laboratorio encontraron que el fármaco tiene la capacidad de bloquear la replicación viral, pero en concentraciones de ivermectina mucho más altas en comparación que con las dosis recomendadas (29).

El ARCSA (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria) y la MSP (Ministerio de Salud Pública) indican que en el Ecuador la ivermectina está indicada como tratamiento contra pediculosis, escabiosis y la demodécidosis. En las

enfermedades parasitarias intestinales y tisulares: filariasis linfática, oncocercosis y finalmente como tratamiento alternativo contra la estrongiloidiasis. Por lo que recomiendan no administrar el medicamento sin una supervisión médica, hasta que los estudios y ensayos clínicos determinen si el fármaco es seguro y eficaz en la prevención y como tratamiento en todas las fases de la infección de COVID-19 (30).

I.2.- JUSTIFICACIÓN

La pandemia de COVID-19 ha cobrado más de 5 millones de vidas a nivel mundial, ha causado preocupación en el sistema de salud pública, específicamente con la búsqueda de tratamientos antivirales contra la enfermedad. Por otra parte, al ser un tema reciente de salud, no existe ensayos científicos que pudieran proporcionar seguridad y eficacia para disminuir la tasa mortalidad y morbilidad en los pacientes.

Este proyecto de investigación pretende recopilar información relevante sobre la efectividad y seguridad farmacológica de la ivermectina contra la COVID-19, además que cuente datos importantes del fármaco como: farmacorresistencia microbiana, efectos adversos, toxicológicos y esquemas-tratamientos que puedan ser útiles para los lectores interesados en el tema.

I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA: ¿Es eficiente y segura la ivermectina para tratar pacientes con COVID -19?

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1.-Objetivo General:

Evaluar la seguridad y eficacia de la ivermectina en pacientes con COVID-19.

I.3.2.-Objetivos Específicos:

- Describir de forma general el virus de la COVID-19
- Describir el perfil farmacológico general de la ivermectina en relación al COVID-19.
- Determinar los factores de riesgo asociados durante el tratamiento de COVID-19.

I.4.- MARCO TEÓRICO

I.4.1.- Antecedentes:

La ivermectina se descubrió accidentalmente en 1970 por el investigador japonés Satochi Omura y el bioquímico William Campbell, al tratar de analizar una cepa de la bacteria *Streptomyces avermitilis*.

Sin embargo, pudieron comprobar que las avermectinas resultaron tener un efecto antiparasitario considerándola, así como un fármaco efectivo contra ectoparásitos y helmintos. Este medicamento es proveniente de una lactona macrocíclica que ha tenido anteriormente una actividad antiviral en muchos estudios *in vitro* en múltiples patologías (chikungunya, fiebre amarilla, dengue, VIH , zika y fiebre del nilo) (18).

El estudio *in vitro* realizado en el 2020 por un grupo de investigación, analizó el proceso de como actúa la COVID-19 en células Vero contaminadas tras vincularlo con el fármaco. El experimento consistió en añadir 5 μM de ivermectina a las células VerohSLAM infectadas anteriormente con SARSCoV-2 por 24 horas, tras este proceso de infección celular se pudo observar una disminución de 93% del ARN viral actuando en el sobrenadante en el muestras aplicadas con el medicamento en comparación con el dimetilsulfóxido (DMSasO). Tras 2 días, se pudo observar una disminución aproximada de 5000 veces del ARN que corresponde a una reducción del 99.8%(18).

Aguirre realizó un estudio observacional de un grupo de 7 casos de COVID-19 tratados en Perú. El autor destaca un dato importante, que durante el experimento se utilizaron cantidades distintas en la posología (6mg – 12mg). Cabe recalcar que los pacientes recibieron el tratamiento en conjunto a otros medicamentos como azitromicina, hidroxicloroquina y dexametasona.

En este análisis clínico se reportó los siguientes resultados: los pacientes demostraron recuperación de la enfermedad viral que fue satisfactoriamente del 100%, la tasa de resolución con disnea a los 2 días horas fue 86%, mientras la tasa de letalidad y de pacientes con avance de los síntomas COVID-19 fue relativamente nulo, cabe recalcar que ningún paciente tuvo que requerir cuidados intensivos. Finalmente, el investigador menciona que la ivermectina tuvo efectividad durante el tratamiento aplicado en los 7 casos (11).

En un estudio observacional a través de un registro de 169 hospitales realizado por el investigador *Patel*, en la que se pudo observar a 52 pacientes diagnosticados con COVID-19 recibieron una dosis de ivermectina (150 mcg / kg) y adicionalmente ventilación mecánica en el tratamiento. El autor concluye que la tasa de supervivencia con el fármaco mejora el estado de salud del paciente significativamente (tasa de fallecimiento 18% - 7.7%) y (permanencia hospitalaria 15 - 8 días en comparación con 10 - 6 días) (11).

Además, se realizó un estudio comparativo de personas que recibieron tratamiento de ivermectina con un grupo control, ambos grupos contaban con 704 participantes; el grupo que recibió el fármaco tuvo una menor tasa de fallecimiento (7.3%) frente al grupo control (21.3%), mientras, la tasa probabilidad de fallecer fueron muchos más bajas con el medicamento (1.4%) en comparación con el grupo control (8.5%). El autor del estudio concluye que el fármaco contiene efectos antivirales contra la COVID-19, ya que mejoró el estado de salud de los pacientes que recibieron el fármaco como tratamiento antiviral (14).

En el ensayo clínico comparativo realizado en Bagdad, se observó un grupo de 16 pacientes que recibieron un tratamiento de ivermectina (200 µg/kg una sola dosis), hidroxiclороquina (HCQ) y azitromicina (AZT), mientras que 71 pacientes control solo recibieron HCQ y AZT. Los resultados fueron los siguientes: todos los pacientes

del grupo de ivermectina presentaron recuperación completa (16 pacientes - 6 días) en comparación con los controles (69 pacientes - 11 días) lamentablemente fallecieron 2 pacientes controles.

Además, señalan que el uso complementario del fármaco con la azitromicina y la hidroxicloquina, obtiene una mejor eficiencia y fue mucho más seguro en comparación con el grupo control. Los autores llegaron a la conclusión que la ivermectina si posee efectividad contra la COVID-19, sin embargo, resaltan que es necesario un estudio de más amplio espectro para obtener la validación de los resultados de este estudio (11).

I.4.2.- Marco referencial:

4.2.1 COVID -19

4.2.2 Estructura

Los coronavirus poseen un genoma con ARN monocatenario acompañado con una simetría helicoidal. El volumen genómico del virus varia aproximadamente de 31 a 16 kilo bases, de tal manera es extremadamente grande para un virus de forma ARN. Su morfología está formada por los peplómeros de la punta viral (S), que son proteínas que se encuentran en la superficie estructural viral se determina el tropismo y los aminoácidos que contribuyen a la estructura en general del coronavirus son la espiga (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N) (11).

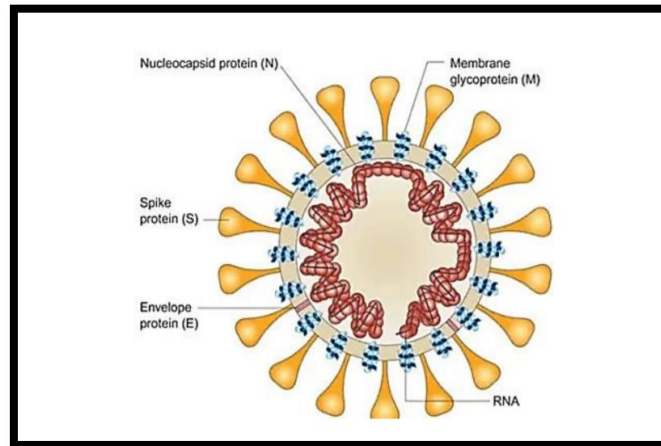


Fig. 3: Estructura del coronavirus (19).

4.2.3 Replicación

Durante el proceso de replicación, la proteína N del virus se une al genoma humano, mientras que la proteína M se fusiona con el retículo endoplasmático de la célula. El ARN mensajero y los aminoácidos de la nucleocápside se unifican para crear los viriones. Las partículas del virus tienen como dirección al complejo intermediario del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, desde esta sección desde las vesículas que poseen las partículas víricas tienen como objetivo principal fusionarse con la membrana plasmática, ensamblando así las partículas virales completas para ser liberadas a infectar nuevas células del organismo y continuar el ciclo del virus (47).

4.2.4 Patología

El daño del alvéolo es la principal lesión a nivel pulmonar que ocasiona el virus de la COVID-19, según las autopsias realizadas en pacientes fallecidos los resultados señalaron neumonía grave. Específicamente, la enfermedad ocasiona un acelerado desarrollo de atelectasias, obstrucción capilar, edemas y el sangrado alveolar, en pocas palabras esto ocasiona el aumento del grosor de la pared del alveolo evitando la oxigenación entre el alveolo y la luz capilar del pulmón provocando la muerte (48).

4.2.5 Sintomatología

Los pacientes contagiados por COVID-19 muestran las siguientes manifestaciones generales: mialgia, fatiga, tos, fiebre, disnea, mialgia, fatiga, disminución de leucocitos y neumonía. Sin embargo, en algunos casos, ciertos pacientes pueden desarrollar estos síntomas más agresivos, de tal manera puedan necesitar asistencia médica inmediata para aumentar las posibilidades de supervivencia del paciente.

Cabe recalcar, que en ciertas ocasiones algunos pacientes pueden no llegar a presentar síntoma alguno, pero ya tienen la capacidad de transmitir el virus hacia otras personas (11).

TABLA 7. Síntomas más frecuentes de la COVID-19 (18).

Síntomas: Pueden oscilar entre leves y severos	
Fiebre	Frecuente
Fatiga	Poco frecuente
Tos	Frecuente
Molestias o dolores	Poco frecuente
Congestión nasal	Rara vez
Dolor de garganta	Poco frecuente
Diarrea	Rara Vez

Dolor de cabeza	Poco frecuente
Dificultad al respirar	Poco frecuente

4.2.6 Transmisión

El COVID-19 se transmite por secreciones respiratorias, fecales y orales y por propagación mecánica, generalmente el crecimiento viral se desarrolla en los tejidos epiteliales del cuerpo. En algunas ocasiones ciertos órganos como: el corazón, riñones, hígado y los ojos podrían estar contaminados de igual forma (11).

- Período de incubación es de 48 a 96 horas
- El virus se transmite de persona a persona a través de las gotas de saliva contaminadas, ya sea por inhalación o por tacto de superficies ya expuestas al virus (11).

4.2.7 Diagnóstico

Hoy en día existen muchos métodos para diagnosticar la infección por COVID-19.

Examen de antígeno: Los test rápidos facilitan un resultado cualitativo sobre la presencia de la COVID-19 en el cuerpo, de igual forma que la prueba molecular de PCR, permite también diagnosticar si el paciente posee la enfermedad viral activa.

Examen de anticuerpos: Los exámenes serológicos Anti-SARS-CoV-2, permiten cuantificar los anticuerpos en los pacientes que ya han estado expuestos posteriormente al virus.

Examen molecular: Los exámenes moleculares realizadas por la técnica PCR, en la actualidad es el método con menos margen de error para diagnosticar la infección viral (26).

4.2.8 Ivermectina

La ivermectina es un fármaco antiparasitario semisintético derivada de la avermectina producida por una lactona a partir de la bacteria *Streptomyces avermitilis*. Es muy efectiva contra las microfilarias de la oncocercosis entre otras enfermedades similiares y además disminuye la cantidad de microfilarias sin causar los efectos colaterales de la dietilcarbamazina (4).

4.2.9 Composición Química

La composición química de la ivermectina es específicamente una combinación total del 80% y un 20% de la avermectina B1a - B1b. En pocas palabras este fármaco generalmente es un derivado macrocíclico de la lactona elaborada por la bacteria *Streptomyces avermitilis* (7).

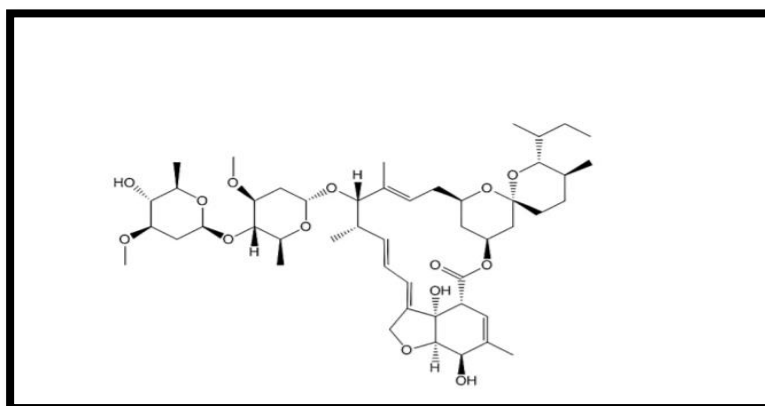


Fig.2: Estructura química de la ivermectina (20).

4.2.10 Farmacocinética

Absorción: Las concentraciones plasmáticas de la ivermectina que son proporcionales a la posología, que alcanzan después de cuatro horas por vía oral, por lo que son absorbidas mediante el tracto digestivo (21).

Distribución: El 93% del medicamento se unifica a los aminoácidos del plasma, específicamente a la albúmina. Por lo general sus principales puntos de concentración son el hígado y el tejido adiposo, hay que mencionar también que el medicamento no atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica además se distribuye a través de la leche materna en pequeñas concentraciones (21).

Eliminación: Tras la administración por vía oral, la ivermectina mantiene una vida de excreción de 18 horas. El fármaco es metabolizado por los microsomas hepáticos, por lo general la mayoría de ellos son hidroxilados y demetilados al final del proceso son excretados mediante las heces fecales (21).

4.2.11 Mecanismo de acción ante el COVID-19

El COVID-19 es un virus que posee un genoma de ARN (Ácido ribonucleico), por lo tanto, el mecanismo de acción de la ivermectina es una inhibición del transporte de las proteínas del virus dado por la importina α/β . En resumen, el proceso de transporte de los aminoácidos es indispensable para la replicación y la inhibición de una respuesta inmunitaria del huésped contra un virus de ARN (9).

Los análisis científicos sobre las proteínas virales, revelan un posible protagonismo de la importina α/β 1 en el transcurso de la infección y del cierre nucleocitoplásmico, mediante la señal de la proteína que conecta la nucleocápside del virus, que pueda intervenir en el proceso de división de la célula huésped. Sin embargo, se ha demostrado que la proteína alterna del SARS-CoV (la proteína ORF6), interviene en el proceso de transcripción STAT 1 al inhibir importina α/β 1 en el retículo endoplasmático y la membrana rugosa. La recopilación de estos estudios señala que la actividad inhibidora del transporte nuclear de este medicamento podría ser eficaz contra la enfermedad viral (10).

En resumen, los ensayos realizados demuestran que el fármaco tendría 2 tipos de mecanismo de acción diferentes: intra y extracelular. La parte extracelular es principalmente a través de la interrelación con los canales ionóforos que están presentes en el sarcolema de la membrana celular que son retenidas electrolíticamente, la cápside viral y evita la entrada a la célula. Mientras que, la acción intracelular se maneja mediante una inestabilidad del complejo heterodímero IMPA alfa/b1, un co-transportador que desplazaría al virus al núcleo y que al desequilibrarse bloquearía el acceso del virus al núcleo impidiendo la replicación (12).

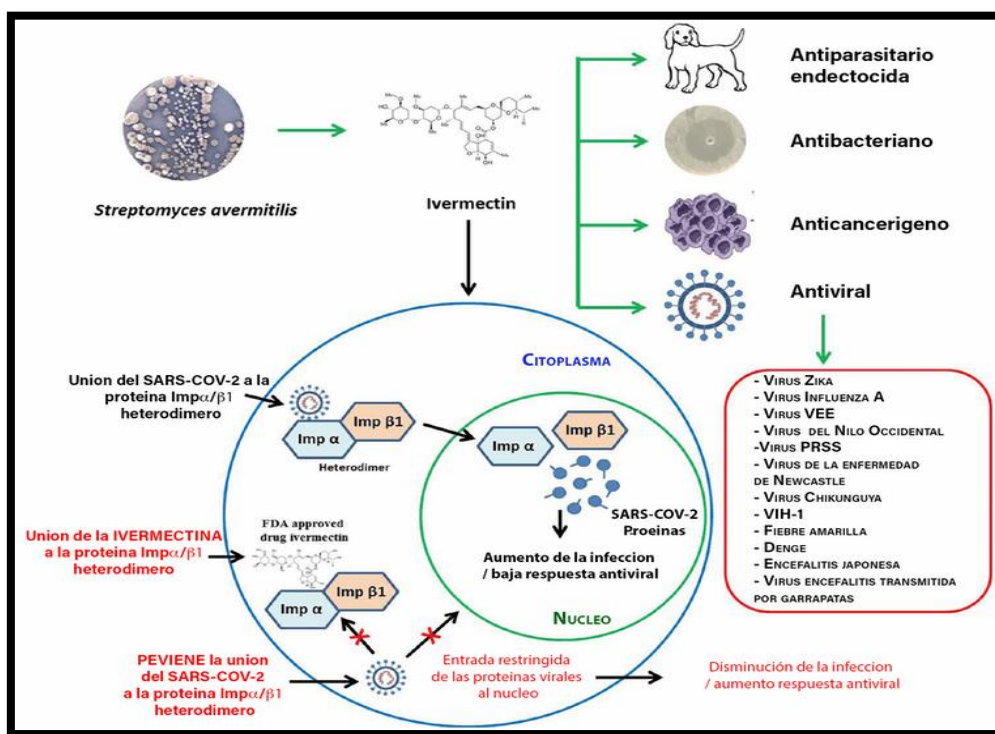


Fig. 2: Mecanismo de acción de la ivermectina contra el COVID-19 (18).

4.2.12 Posología y tratamiento

Desde mediados de abril de 2020 se ha implementado esquemas de tratamientos para la COVID-19 (14).

TABLA 1. Primer esquema de tratamiento de COVID-19 con ivermectina (16).

Ivermectina para COVID-19
Dosis en Adultos: 12 mg al día durante 2 días.
Si el paciente tiene un peso entre 80 a 110 kg: administrar 18 mg al día por 2 días.
Si el paciente tiene un peso más de 110 kg: aplicar 24 mg al día por 2 días.

TABLA 2: Protocolo de tratamiento de acuerdo a la severidad de los casos (16).

Severidad	Posología
Leve	12 mg dosis única Si pesa más de 80 Kg aplicar 18 mg
Moderado	12mg al día por dos días Si pesa más 80 Kg aplicar 18 mg
Grave y crítico	Primer día: 24mg Segundo día: 12 mg Tercer día: No se aplica Cuarto día: Si aún persiste los síntomas aplicar 1 o 2 dosis más

	<p>Séptimo día: Si aún persiste los síntomas aplicar 1 o 2 dosis más</p> <p>Si el paciente pesa más de 80 kg después del segundo día aplicar tres comprimidos de 18 mg</p>
--	--

TABLA 3: Protocolo en pacientes ambulatorios (46).

Esquema en pacientes ambulatorios	
Ivermectina	<p>La aplicación de profilaxis en pacientes de alto riesgo se deberá aplicar 0,2 mg/kg.</p> <p>Una dosis el primer día, la segunda dosis después de 48 horas, luego una dosis cada 2 semanas. Para profilaxis antes de la exposición a la enfermedad se debe aplicar de igual manera 0,2 mg/kg por dosis - una dosis el primer día y segunda dosis luego de 48 horas.</p>
Vitamina D 3	1.000 - 3.000 UI / día
Vitamina C	500–1.000 mg 2 veces por día
Quercetina	250mg 2 veces por día
Zinc	100mg / día
Melatonina	10mg antes de dormir
Aspirina	325mg al día (omitir si el paciente esta contraindicado)

Oxímetro de pulso	Se sugiere vigilar la saturación de oxígeno
-------------------	---

TABLA 4: Estimación general de la dosis por kilogramos y libras de peso (41).

Peso	Posología
Kg	Cantidad
15-40	3 mg
40-50	6 mg
50-70	9 mg
70-80	12 mg
80-100	18 mg
100-110	21 mg
+110	24 mg

4.2.13 Interacciones farmacológicas

Dentro de las interacciones de la ivermectina han sido reportados con los siguientes fármacos: aspirina, metoprolol, paracetamol, prednisona, albendazol, ácido valproico y complejo B.

- La administración conjunta de aspirina con ivermectina aumenta el efecto potencial antiinflamatoria
- La coadministración de amiodarona y medicamentos inmunosupresores con ivermectina aumenta el nivel o el efecto de ivermectina por el transportador de eflujo de glicoproteína P
- La administración de los medicamentos albendazol e ivermectina aumenta la efectividad antiparasitaria
- La administración conjunta de metoprolol e ivermectina eleva los efectos contra insuficiencia cardiaca y respiratoria
- La asociación entre prednisona e ivermectina disminuye las afecciones respiratorias graves y síntomas generales del COVID-19
- La administración entre los fármacos ácido valproico e ivermectina aumenta potencial antiepiléptico
- La coadministración entre warfarina e ivermectina eleva los valores de INR (Prueba de tiempo de protrombina), aumentando el riesgo de sangrado
- La administración conjunta de nifedipino, fenitoína e ivermectina disminuye el efecto de ivermectina por el transportador de la fenitoína por el eflujo de glicoproteína P del fármaco.
- La asociación entre las vitaminas de complejo B e ivermectina tiene el efecto de la vitalización del sistema inmunológico (37).

4.2.14 Reacciones Adversas

La dosis terapéutica de la ivermectina, no se relaciona a un ningún efecto tóxico significativo, por lo general los efectos secundarios se manifiestan con: sensación de ardor de piel, irritación, prurito, sequedad de la piel, hipotensión ortostática, diarrea, náuseas, fatiga, somnolencia, dolor abdominal, ardor de estómago, hormigueo, entumecimiento y cansancio, por lo general estos efectos secundarios ya mencionados con anterioridad son de intensidad de leve y moderada (23,28).

Las complicaciones por sobredosis (más de 24 mg dependiendo en cada caso) se han manifestado con los siguientes síntomas: vómitos, taquicardias y anomalías en el ECG (electrocardiogramas), somnolencia, ataxia y midriasis, en pocas ocasiones se han observado efectos secundarios: convulsiones, hipotensión y asma, por eso se ha recomendado no utilizar el medicamento en pacientes con historial clínico de alergia y complicaciones hepáticas (14).

En términos generales se ha considerado un medicamento seguro debido a su baja tasa de efectos adversos, ya que se ha comprobado mediante estudios científicos su baja tasa de probabilidad de padecer una complicación moderada o grave durante el tratamiento, lo cual garantiza la seguridad total de este fármaco para tratar posiblemente la COVID-19.

TABLA 5. Tabla de las reacciones adversas según su frecuencia (25).

Frecuentes	Visión borrosa, artralgia, dolor abdominal, astenia, pirexia, mareos, urticaria, neurotoxicidad.
------------	--

Poco Frecuente	Conjuntivitis, eosinofilia, hipotensión ortostática, taquicardia, reacciones de hipersensibilidad
Raras	Reacción de Mazzotti
Leyenda de las reacciones adversas frecuentes: (F: $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	

4.2.15 Efectividad farmacológica

La evidencia científica sobre la actividad profiláctica contra la COVID-19, en la que un estudio científico reportó una disminución significativa en la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que ya se habían aplicado el protocolo profiláctico en diferentes cantidades de dosis, los resultados de este estudio clínico fueron relativamente favorables (11).

Durante un análisis *in vitro* para la comprobación de efecto antiviral de la ivermectina en una administración de 5 μM disminuyó 5.000 veces el grado de ARN del virus. Por otra parte, la IC50 (Concentración Inhibitoria Máxima Media) para tratar la enfermedad viral es 35 veces más superior a la concentración plasmática máxima, si se tratara de alcanzar la IC50 a nivel respiratorio, se tendría que emplear más de 25 veces a la dosis recomendada. Sin embargo, tras la aproximación de la llegada de vacunas no se realizaron más estudios en este campo (12).

El efecto antiinflamatorio de la ivermectina se demostró mediante el método *in vitro* que al disminuir la elaboración de las citoquinas y las interleuquinas (IL-6 IL-1 y TNF-alfa), y eliminar la translocación de las proteínas inducidas por los lipopolisacáridos (LPS). Se realizó un ensayo en ratones con una dosis de 2 mg/kg, en ellas dió como resultado que suprime las vías aéreas de la secreción de moco,

reduce la incorporación de células inmunes y las citoquinas e IgG/IgE. En este estudio se demostró que este medicamento no sólo posee efecto antiinflamatoria, sino también actúa a nivel sistematico pulmonar para una solución más efectiva a los síntomas respiratorios del COVID-19 (10).

Se debe resaltar el ensayo clínico realizado en Argentina, los resultados demostraron que el fármaco tiene una mejor efectividad en los primeros síntomas de la enfermedad. Se reportó además que con una administración de 0,6 mg/kg, provoca la excreción más efectiva del virus, cuando se comienza el tratamiento en las etapas iniciales de la infección (13).

El análisis clínico avalado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), participaron 45 personas diagnosticados con síntomas moderados y leves, la cual a los primeros 30 afectados se les aplicó dosis altas del fármaco mientras que, al resto del grupo no, después se realizaron las mediciones de la cuantificación viral de las secreciones aéreas y los niveles del medicamento en el torrente sanguíneo. Los pacientes que se aplicaron el medicamento manifestaron una respuesta antiviral significativa en comparación a los que no recibieron el fármaco, el efecto se pudo evidenciar en mayor disminución viral en las secreciones respiratorias (13).

El ensayo realizado en Egipto, tuvo como objetivo principal evaluar la efectividad del medicamento como tratamiento profiláctico tras una exposición directa con pacientes asintomáticos de COVID-19 confirmados a través de la prueba PCR, el resultado final de este ensayo fue positivo ya que se demostró su efectividad en la profilaxis viral. Los autores del ensayo señalan que este es fármaco podría ser efectivo para utilizarse contra la enfermedad, y además resaltan de ser también una opción segura (15).

En un reporte sobre la efectividad del medicamento en República Dominicana explica que el tratamiento más efectivo contra la COVID-19 consiste en una administración oral de 2 tabletas de 6 mg (12mg) diarias durante 2 días y para los pacientes que pesan 80 kg en adelante la posología es de 3 tabletas de 6 mg (18mg).

Además, señala que el tratamiento en las primeras fases del virus es eficaz con resultados muy buenos en la mayoría de los casos, pasado antes de las 24 horas los afectados ya no presentaban síntomas de la enfermedad, también indica que ningún paciente tuvo complicaciones con efectos secundarios graves sin que se tuviera que suspender el medicamento (14).

El primer análisis de estudio con relación al efecto antiviral del fármaco contra COVID -19 supervisado por la Dra *Kylie Wagstaff* proveniente de la Universidad de Australia. Explica que se realizó por método *in vitro* en cultivo celular, en la cual descubrió que, con una dosis única de 5 mM del fármaco, aplicada a las 48 horas anteriores a la infección, disminuyó la tasa del ARN viral en un 93% luego de 24 horas y en 99,8% tras 2 días, esto significa que hay una disminución de 5,000 veces del ARN viral en 48 horas y al completar los 3 días no se pudieron observar más resultados previos. La concentración inhibitoria media con el medicamento se resolvió en 2 mM bajo estas circunstancias, además no se reportó ningún tipo toxicidad en las concentraciones analizadas (32,33).

En un ensayo clínico aleatorio de doble ciego donde tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de la ivermectina en el proceso de recuperación de un paciente de COVID-19, al administrarse el medicamento en los primeros días de la infección viral. Participaron 398 pacientes mayores de 18 años, con síntomas leves-moderados que cursaron su enfermedad en casa u hospital sin requerir

oxigenoterapia ni apoyo ventilatorio y cuyos síntomas comenzaron en los 7 días previos antes de su inclusión en el estudio.

Fueron aleatorizados 1:1 para recibir una dosis del medicamento 300 ug/kg/día por vía oral o el mismo volumen de placebo, por 5 días. Después se realizó un seguimiento telefónico continuo de 21 días mediante una entrevista estructurada. La edad media de los participantes fue de 37 años y no presentaron ningún tipo de complicaciones durante el tratamiento, en el ensayo se reportó que el tiempo de resolución de los síntomas en pacientes tratados con ivermectina en comparación con el placebo no fue significativa, ya que la diferencia fue de 10 y 12 días en la recuperación (33,36).

El ensayo clínico de cohorte retrospectivo en la que se evaluó la tasa de mortalidad en personas que recibieron ivermectina como tratamiento contra la COVID-19. Participaron alrededor de 280 pacientes, de los cuales 173 recibieron el medicamento y 107 con atención habitual con lo cual se reportó con los siguientes resultados: la menor tasa de fallecimiento fue en el grupo que se aplicó (15 % - 25,2 %), la mortalidad también fue baja entre los pacientes daño pulmonar severo fueron atendidos con ivermectina (38 % - 80%), al final del estudio se incluyeron 194 pacientes con sospecha de la enfermedad, la tasa de mortalidad emparejada este nueva inclusión fue relativamente bajo con la ivermectina (12,4 % - 25,8 %). Se concluyó que el fármaco si está asociado con una menor tasa de fallecer en el tratamiento (40).

4.2.16 Efectividad en profilaxis

Según la fuente Medincell manifiesta que los análisis clínicos realizados en el tratamiento profiláctico son deficientes ya que carecen de evidencia científica, de igual manera los autores reiteran de que es necesario de más estudios aleatorios y

ciegos para una determinación más acertada sobre la efectividad profiláctica de la ivermectina contra la COVID-19 (38,37).

Sin embargo, la decisión final sobre el tratamiento profiláctico, todavía es incierto debido a la base de datos en las que se fundamentan algunos estudios y ensayos internacionales (controlados, observacionales, poblacionales, aleatorios y serie de casos, etc.). Los análisis clínicos reportan que es altamente efectivo, puesto que está relacionado a sus propiedades antiinflamatorias y antivirales, demostrando en sí la disminución de la tasa de infección, sintomatología y fallecimiento de los pacientes que se han tratado este fármaco en la prevención de la COVID-19 (47).

En un estudio de cohorte observacional realizado en Punta Cana en la que participaron 271 profesionales voluntarios para la evaluación de la eficacia en el tratamiento de profilaxis de IVM con una aplicación de una dosis semanal de 0,2 mg/kg. Además, se incluyó un grupo control de 271 colaboradores que no se sometieron al tratamiento profiláctico. Tras 28 días de seguimiento se observó un resultado significativo del grupo que recibió el fármaco contra el grupo control. El 1.8% el grupo IVM desarrolló la COVID-19 mientras que el grupo control lo hizo con un valor del 6.6%, prácticamente con un riesgo de probabilidad del 74% de presentar la infección viral en el organismo (43).

Según los autores de la investigación sugieren que el uso semanal del fármaco podría ser una opción como sistema preventivo y como complemento en fases previas de inmunizaciones, mientras se desarrollan más estudios y ensayos científicos que puedan determinar si el tratamiento profiláctico es realmente efectivo contra la enfermedad viral.

Recientemente en un estudio realizado en Argentina por la SADI (Sociedad Argentina de Infectología) evidenció que con una triple dosis en 45 personas, habría ocasionado aumento de inmunidad y la eliminación del patógeno mediante las secreciones respiratorias. Por otra parte, el análisis clínico menciona que se

necesita de muchos estudios con mayor cantidad de pacientes para calcular estos parámetros asociados a la efectividad del medicamento. Hacen énfasis de que mientras no exista evidencias de calidad recomiendan no utilizar la IVM como profilaxis/tratamiento contra la COVID-19 (44).

Los investigadores *Trujillo* y *Aguirre* mencionan que la profilaxis previa a la exposición (PrEP), se basa en pacientes de alto riesgo de adquirir la enfermedad viral, se administran fármacos con frecuencia para prevenir que el virus se mantenga en la mucosa y se disperse en el organismo. Reportan de igual manera, cuando se ingiere con regularidad el medicamento, han observado que posee una alta tasa de probabilidad de prevenir de la enfermedad (45).

En los pacientes que han estado aplicando el método de la PrEP , el fármaco disminuye el riesgo de adquirir la enfermedad en un 99% cuando se ingiere cada semanalmente y en un 94% cuando se toma cada dos semanas, en pacientes que no están expuestas a la enfermedad podrían aplicarse una dosis cada 14 días, ya que en ellas la PrEP disminuiría en un 97% el riesgo de contagiarse del virus si se administra cada 15 días, y además disminuye en un 89% de probabilidad cuando se administra cada mes (47).

TABLA 6. Protocolo en profilaxis (46).

Protocolo de profilaxis contra la COVID-19	
Ivermectina	<p>La aplicación de profilaxis en pacientes de alto riesgo se deberá aplicar 0,2 mg/kg.</p> <p>Una dosis el primer día, la segunda dosis después de 48 horas, luego una dosis cada 2 semanas. Para profilaxis</p>

	antes de la exposición a la enfermedad se debe aplicar igualmente 0,2 mg/kg por dosis - una dosis el primer día y segunda dosis luego de 48 horas.
Vitamina D 3	1.000 - 3.000 UI / día
Vitamina C	500–1.000mg dos veces al día
Quercetina	250mg/día
Zinc	30–40mg/día
Melatonina	6mg antes de dormir

4.2.17 Seguridad

Ivermectina es un medicamento, que comprende un margen de seguridad general del 95% en su aplicación como antiparasitario. Sin embargo, múltiples estudios científicos recalcan que este fármaco es totalmente seguro sin importar la cantidad de dosis que se aplique, ya que no causa efectos adversos colaterales que perjudiquen el estado del paciente (17).

La seguridad de ivermectina se demostró previamente en un estudio cuando se aplicó 0.6 mg/kg en infantes menores de 16 años para tratar la estrongiloidiasis, se reportó en los resultados del análisis clínico que ningún paciente presentó complicaciones ni efectos secundarios durante el tratamiento demostrando confiabilidad y seguridad para el posible uso contra la COVID -19 (17).

Los casos de sobredosis de ivermectina se han registrado con las siguientes complicaciones: astenia, dolor abdominal, edema, taquicardia, mareos, dolor de cabeza, insomnio, mialgia, vómitos, diarrea, náuseas, vómito, fiebre, confusión y

linfadenopatía. Los profesionales de la salud recalcan que para evitar cualquier tipo de complicaciones durante el tratamiento terapéutico recomiendan no aplicar una dosis más de 200 µg/kg (18).

Se desarrolló un ensayo clínico en Egipto en la que se evaluó a la ivermectina administrada por vía oral en 11 personas asintomáticas luego de un contacto con pacientes diagnosticados con COVID-19. El ensayo reportó los siguientes resultados del grupo de los 11 voluntarios que recibieron ivermectina ya que presentaron efectos adversos: diarrea (30 %), vómito (10 %), fatiga (10 %), somnolencia (10 %), dolor abdominal (10 %), ardor de la piel (10 %), acidez (30 %) y entumecimiento (10%) (7).

Camargo realizó un estudio sobre la seguridad y el uso de la IVM contra la COVID-19, mediante un autotratamiento que el mismo realizó. Indica el protocolo de la siguiente forma: 60 mg por 4 días, luego 30 mg durante el transcurso de 3 días, para dar un total de 330 mg en una semana. 3 días después de haber iniciado con el tratamiento se realizó los análisis moleculares, en la que se pudo observar que el porcentaje de la carga viral era baja, lo que indica que el patógeno desapareció a las 72 horas después del tratamiento (47).

Además, recalca que los análisis clínicos elaborados por el investigador *Aránzazu González Canga et. al*, demostraron una seguridad considerable con una posología superior a las recomendada, utilizando una dosis de 400ug/kg durante 3 días de tratamiento, se menciona también que no se reportaron, efectos secundarios e incluso con una posología adicional de 200ug/Kg (47).

Aguirre-Chang reporta lo siguiente: que hasta la fecha, de hoy no existe muchos casos reportados en el tema, pero explica según su estudio que la tasa de fallecimiento durante el tratamiento es relativamente bajo también aclara que la mayoría de los casos tratados con el fármaco, presentan mejoría de la enfermedad a los 2 días después del tratamiento en casos moderados. Recalca que dentro de este estudio se realizó un análisis sobre la seguridad farmacológica del

medicamento en la que también no se reportó efectos adversos importantes durante su uso (48).

4.2.18 Factores de riesgos

Los principales factores de riesgo se han mostrado en su mayoría en pacientes adultos mayores masculinos, mientras las comorbilidades más comunes son las siguientes: diabetes, hipertensión, diabetes moderada, obesidad, , insuficiencia renal, disnea, artritis, enfermedades cardíacas, cerebrovasculares y tromboembólicas (15).

Al tratarse de un fármaco que ha sido empleados en los últimos 30 años, sin haber reportado casos de toxicidad o la manifestación de eventos adversos menores, Sin embargo, los profesionales de la salud no recomiendan administrar ivermectina contra la COVID-19 (13).

De acuerdo a un estudio realizado en Colombia se reportó que el fármaco podría tener la posibilidad de tener un efecto toxico, si se administra conjuntamente con otros medicamentos específicamente con antivirales y antibióticos, ya que esta administración combinada puede inhibir los aminoácidos encargados del metabolismo y sufrir el riesgo de una dosis toxica en el paciente (45).

Según la revista Nature describe que la ivermectina podría tener la probabilidad de alterar la respuesta inmunitaria al virus y de presentar efectos secundarios graves frente a la infección, además reporta que usar la ivermectina via cutánea y subcutánea en cantidades no controladas puede llegar causar lesiones en la piel como llagas y úlceras (46).

Hay que mencionar ciertos detalles de factores clínicos que están asociados a la enfermedad viral, por ejemplo la edad avanzada de ciertos pacientes, los signos de sepsis o septicemia y dímero D alto, ya que estos síntomas están fuertemente asociado con la trombosis. Las personas que sufren de obesidad debido desarrollan una respuesta amplificada de la citocinas de los órganos vitales, lo cual esto

conduce a un déficit funcional del sistema respiratorio e incluso del sistema cardiovascular desembocando así en fuertes complicaciones como: cardiopatías, neumopatías crónicas, las enfermedades cerebrovasculares, las nefropatías crónicas y la hipertensión etc. Es importante resaltar que los pacientes con obesidad tienden a tener mayor riesgo de complicaciones graves (47).

4.2.19 Estudios en desarrollo

Según la página web clinicaltrials.gov es un repositorio de ensayos clínicos, en total existen 4 análisis que incluyen al medicamento. El primero trata de un ensayo doble ciego que conjuntará ivermectina con la hidroxiclороquina, las otras dos investigaciones plantean estudiar y analizar el tratamiento de ivermectina con nitaxozanida, el último estudio comprobará la efectividad con algunos medicamentos similares contra la COVID-19 (18).

En Perú se ha diseñado un plan de investigación para evaluar la efectividad y seguridad de la ivermectina con la hidroxiclороquina en pacientes críticos con infección COVID-19, también señala que el estudio tendría lugar en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. La dosificación se plantea utilizar de la siguiente manera: para los casos leves 300 µg/Kg y moderados 2 dosis de la misma cantidad cada 24 horas en ayunas (22).

Por otra parte, en Argentina en un medio informativo, en la que publica la noticia acerca de “Investigadores impulsan determinados fármacos para el tratamiento del COVID-19” la cual consiste en un protocolo de tratamiento en los casos moderados, se plantea aplicar una dosis de 24 mg o 400 µg/Kg vía oral, en dosis única, para casos graves la indicación es de 24 mg vía sonda nasogástrica, por último 200 µg/Kg para los casos leves (11).

Por último, la corporación biotecnológica Medin Cell hoy en día se encuentra elaborando una versión intravenosa de la ivermectina para utilizarse con algunas

enfermedades principalmente contra la malaria, reportan que este es un medicamento conocido, con pocos efectos secundarios no deseados. Actualmente es de interés total de la compañía evaluar la posible eficacia de este fármaco contra el SARS CoV-2 (18).

CAPÍTULO II
METODOLOGÍA

II.1.- Diseño de investigación.

1.2 Tipo de investigación: El tipo de investigación se realizó en base a una revisión bibliográfica informativa transversal, basada en una recopilación de publicaciones de artículos científicos en relación, a la seguridad y eficacia de la ivermectina en pacientes con COVID-19.

1.3 Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra La recolección de la información se llevará a cabo utilizando bases de datos científicas que contengan revistas, artículos y estudios científicos como: PubMed, Scopus, ScieLO, Redalyc, Google Académico, Web of Science, Springer, Taylor & Francis, bases científicas de la universidad. La investigación se desarrolló a partir de artículos en español como en inglés que hayan sido publicados durante el período 2019-2021.

De igual manera en este estudio se incluyó en total 46 artículos científicos, con los criterios de inclusión ya establecidos.

II.2 Criterios de inclusión:

- Artículos auténticos en idioma español e inglés
- Artículos originales de origen nacional e internacional
- Artículos publicados en 2019 - 2021
- Se incluyeron artículos que cumplan la pauta de la información establecida

2.1 Criterios de exclusión:

- Artículos publicados no provenientes de bases digitales no confiables
- Artículos fuera del periodo de estudio
- Se excluyeron artículos que no cumplan con los parámetros de búsqueda

II.3 Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

Para la búsqueda y recolección de datos se utilizarán palabras clave como: Coronavirus, Eficacia/Efficacy, Seguridad/Safety, Ivermectina/Ivermectin, Pacientes/Patients. Para búsqueda más específica se utilizará operadores booleanos, que permitirá de forma lógica la variable principal COVID-19 en conjunto con otras palabras utilizando “AND, OR, NOT”. AND para una mayor especificación a la búsqueda, OR para relacionar las variables con mismo significado y NOT para evitar inconvenientes durante la recolección de información. Se usará gestores bibliográficos como Zotero para la introducción de las citas en normas Vancouver.

II.4.- Aspectos éticos

Esta revisión bibliográfica tiene como único fin informativo e investigativo que se basa en fundamentos de artículos, estudios científicos de la base digital con información confiable, la recolección de los datos será ejecutada con total responsabilidad y apegadas al método investigativo científico, de tal manera que la información recolectada en esta investigación tenga como objetivo de aportar respuestas significativas a este tema de salud, que serán verificadas por las autoridades de la Universidad Católica de Cuenca.

CAPÍTULO III
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

III.1.- CONCLUSIONES

Actualmente existen diversas evidencias sobre la seguridad y eficacia de la ivermectina ya que se han reportado mediante análisis in vitro observacionales, reportes de casos y ensayos clínicos. Se ha demostrado que el fármaco posee un mecanismo de acción que reduce considerablemente la carga viral del virus en pacientes positivos. De igual manera se reportó en el estudio que el fármaco tiene mejor efectividad en los primeros síntomas donde, además, se observó que los pacientes no presentan ninguna complicación de efectos adversos durante el tratamiento antiviral.

Sin embargo, la evidencia sobre la viabilidad como tratamiento contra la COVID-19 todavía es deficiente ya que algunos estudios se encuentran en desarrollo y otras en proceso de la validación de los resultados, por lo tanto, se espera que la ivermectina obtenga resultados positivos después que concluyan los ensayos científicos y pueda ser una opción de tratamiento importante para evitar la reemergencia y la reinfección de la enfermedad.

También se pudo concluir que según los análisis clínicos existe la gran probabilidad de la aparición de factores de riesgo durante el tratamiento de la ivermectina contra la COVID-19 entre ellos la diabetes, hipertensión, diabetes moderada, obesidad, insuficiencia renal, disnea, artritis, enfermedades cardíacas, cerebrovasculares y tromboembólicas. De manera general estas comorbilidades predominan más en pacientes de edad avanzada y personas con antecedentes clínicos, cabe resaltar que los factores riesgo como la obesidad y la edad están fuertemente asociados a la enfermedad viral ya que pueden desarrollar complicaciones mucho más graves y entre otras patologías provocando la muerte prematura del paciente.

III.2.- RECOMENDACIONES

- Se lleven a cabo más investigaciones sobre la eficacia en diferentes etapas de la infección viral.
- Prioricen las investigaciones sobre la efectividad y seguridad mediante el método in vivo e in vitro con las nuevas variantes del COVID-19.
- Se realicen estudios de efectividad de ivermectina en combinación con otros medicamentos similares y posteriormente, se evalúen sus factores de riesgo durante el tratamiento.
- Ejecutar estudios para evaluar la eficacia de tratamiento en niños y adolescentes
- Implementar estudios de nuevos esquemas y protocolos de tratamiento en las variantes del virus
- Ejecuten campañas para evitar la automedicación de la ivermectina en los pacientes
- Inicien investigaciones del efecto placebo del fármaco en pacientes ambulatorios y en estado crítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejada F., Medina D. La automedicación promovida por medios de comunicación, un peligro con consecuencias en tiempos de crisis de salud pública por la COVID-19. Rev. cuba. inf. cienc. salud [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Abr 15]; 31(3): e1632. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132020000300006&lng=es. Epub 30-Oct-2020
2. Huaroto F, Reyes N, Huamán K, Bonilla C, Curisinche-Rojas Maricela, Carmona Gloria et al. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). An. Fac. med. [Internet]. 2020 Mar [citado 2022 Ene 11] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832020000100071&lng=es.
3. Scolari MJ. Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxiclороquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19. Rev. OFIL-ILAPHAR [Internet]. 2020 [citado 2022 Ene 11] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000200127&lng=es.
4. Guerra Y, Mencho J, Marín E, Olivares J.L, Rodríguez D. EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA IVERMECTINA POR VÍA SUBCUTÁNEA FRENTE A LA DEMODICOSIS CANINA GENERALIZADA HÚMEDA. Rev Salud Anim. [Internet]. 2010 Ago [citado 2021 Abr 15]; 32(2): 106-111. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2010000200006&lng=es.
5. Chávez M, Reveles R, Saldivar Elias S, Muñoz Escobedo J, Morales Vallarta M, Moreno García María Alejandra. Evaluacion del albendazol, ivermectina y nitazoxanida en infección causada por trichinella spiralis en modelo suino. AVFT [Internet]. 2006 dic [citado 2021 Abr 16]; 25(2): 78-84. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642006000200008&lng=es

6. de Holland A, Rodríguez A, Zaracho G. Ivermectina en el tratamiento de la Miasis Humana. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) [Internet]. 2005 Aug [cited 2021 Apr 16]; 38(3):62-71. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492005000200010&lng=en.
7. Guerrero R, Bravo L, Muñoz E, Ardila E, Guerrero E. COVID-19: El enigma de la Ivermectina en África. Colomb. Med. [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Apr 15]; 51(4): e2014613. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342020000400201&lng=en. Epub Dec 07, 2020. <https://doi.org/10.25100/cm.v51i4.4613>.
8. Luque J, Pareja A :Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19. [Internet]. [cited 2021 Sep 8] <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v21n1/1727-558X-hm-21-01-e1331.pdf>
9. Barros J. S, Sandoval C., Alcarraz-Mundial L., Barboza J Automedicación en tiempos de COVID-19. Una perspectiva desde Perú. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2021 Feb [citado 2021 Sep 09]; 157(1): 122-122. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000100122&lng=es. Epub 18-Jun-2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000642>.
10. Pérez A, López Ulfe R. Nivel de conocimientos de los médicos del servicio de hospitalización del hospital II ESSALUD Cajamarca sobre el uso de ivermectina e hidroxiclороquina para COVID-19 Disponible en: <http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/1461/FYB-003-2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. CONICET TANDIL. Evidencias científicas que sustentan la seguridad y eficacia de ivermectina frente a COVID-19 Disponible en: <https://tandil.conicet.gov.ar/evidencias-cientificas-que-sustentan-la-seguridad-y-eficacia-de-ivermectina-frente-al-covid-19/>

12. Alvarado T. Uso profiláctico y terapéutico de la ivermectina contra el virus SARS CoV-2 Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/470/4702248015/index.html>
13. Huaroto F. Eficacia y Seguridad de Ivermectina para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrador%2C%20editor/publicaciones/2021-08-23/RR_01_Ivermectina_act_feb21.pdf
14. Ibatá S, Chacón A, Amézquita M, Estrada Orozco K . Evaluación de efectividad y seguridad de ivermectina en pacientes con COVID-19 Disponible en: http://www.iets.org.co/archivos/e&s_ivermectina_covid19_v5.pdf
15. Portmann A, Bryce M, Accinelli R. Propiedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19 Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-propiedades-antivirales-antiinflamatorias-ivermectina-su-articulo-S030028962030212X>
16. Aguirre G. Inclusión de la ivermectina en la primera línea de acción terapéutica para COVID-19 Disponible en: <https://megalabs.global/wp-content/uploads/2020/05/IVERMECTINA-COMO-PRIMERA-ACCIO%CC%81N-TERAPE%CC%81UTICA-PARA-COVID-19-02.05.20e-Gustavo-Aguirre-Chang.pdf>
17. Chahla R, Medina Ruiz L. Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19 Disponible en: <https://msptucuman.gov.ar/wordpress/wp-content/uploads/2020/11/Protocolo-con-Ivermectina-Pacientes-covid-leve-3.pdf>
18. Scolari MJ. Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxiclороquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19. Rev. OFIL-ILAPHAR [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 07]; 30(2): 127-130. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000200127&lng=es. Epub 15-Mar-2021. <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000200012>.

19. Maguiña C, Gástelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Med Hered* [Internet]. 2020 Abr [citado 2022 Feb 07]; 31(2): 125-131. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000200125&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>.
20. Castañeda E, González A, Grau-Bocanegra R, Caballero J. Uso de ivermectina en pacientes con la COVID-19: Una revisión narrativa. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA* [Internet]. 2020 oct [citado 2022 Feb 15]; 13(4): 440-445. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312020000400440&lng=es. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.134.780>.
21. Victoria J ;Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad [Internet] [Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en :https://www.sochiderm.org/web/revista/26_4/1.pdf
22. Rosero Y. (2020). Ivermectina en COVID-19. Argumentum ad ignorantiam [Ivermectin in COVID-19. Argumentun ad ignorantiam]. *Revista clínica española*, 220(7), 457–458. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.06.003>
23. López E, López P, Hurtado IC, et al. Efecto de la ivermectina en el tiempo de resolución de los síntomas entre adultos con COVID-19 leve : un ensayo clínico aleatorizado . *JAMA*. 2021;325(14):1426–1435. doi:10.1001/jama.2021.307.
24. Aguilar P, Enriquez Y, Quiroz C, Valencia E, de León J, Pareja A. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horiz. Med.* [Internet]. 2020 Abr [citado 2022 Abr 03] ; 20(2): e1231. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>.
25. IETS; Consideraciones de seguridad en el uso de la ivermectina en pacientes con COVID-19 ;2020. [Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnocovid_19/CS_FV13_Consideraciones_IVERMECTINA.pdf.

26. Diagnóstico del COVID-19; 2020 [Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en: https://www.atulado.com.ec/home/Mas/COVID-19/diagnostico_covid19.html.
27. Cabral S; Actualización del uso de ivermectina en el tratamiento de la COVID-19;2021[Internet][Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/ivermectina_y_covid19_.pdf
28. La EMA desaconseja el uso de ivermectina para la prevención o el tratamiento de COVID-19 fuera de los ensayos clínicos aleatorizados;2020; [Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/03/REPORTE-DE-SEGURIDAD-No.-053-IVERMECTINA-PARA-TRATAMIENTO-DE-LA-COVID-19-1.pdf>
29. Arcsa informa a la ciudadanía sobre la ivermectina; [Internet] 2021 [Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en <https://www.controlsanitario.gob.ec/arcsa-informa-a-la-ciudadania-sobre-la-ivermectina/>
30. Mosquera A;Recomendaciones para el tratamiento hospitalario de la COVID-19 en pacientes adultos ; [Internet] 2021; [Citado 5 de marzo de 2022] Disponible en:<https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/12/Consenso-Multidisciplinario-COVID19-Version-10.pdf>
31. Tavera Lits RY, Hernández Pozo CE, Morillo Cano JR, Alonzo Pico OM. Ivermectina y su posible uso en el Covid-19. Universidad y Sociedad [Internet]. 13nov.2021 [citado 5abr.2022];13(6):560-5; Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2422>
32. Ramírez R, Consideraciones Científicas Sobre el Uso de Ivermectina en la Enfermedad por Coronavirus; [Internet] 2021 [Citado 4 de marzo de 2022]

Disponible en: <https://www.unibe.edu.do/wp-content/uploads/2020/07/Evidencia-sobre-Uso-de-Ivermectina-CEGES.pdf>

33. OPS; Coronavirus; [Internet] 2021 [Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>
34. Vicentin E, Barabini N ; Ivermectina para el tratamiento del COVID-19 [Internet] 2021 [Citado 4 de marzo de 2022] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/353015827_IVERMECTINA_PARA_EL_TRATAMIENTO_DEL_COVID-19
35. Pandey, S., Pathak, S. K., Pandey, A., Salunke, A. A., Chawla, J., Sharma, A., Sharma, S., Thivari, P., & Ratna, H. (2020). Ivermectina en COVID-19 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032231/>
36. Kory, P., Meduri, GU, Varon, J., Iglesias, J. y Marik, PE ; Revisión de la evidencia emergente que demuestra la eficacia de la ivermectina en la profilaxis y el tratamiento de COVID-19 ;[Internet] 2021 [Citado 5 de marzo de 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8088823/>.
37. Schmith V; La Dosis Aprobada de Ivermectina Sola no es la Dosis Ideal para el Tratamiento del COVID-19 ;[Internet] 2021 [Citado 5 de marzo de 2022] Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1889>.
38. Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S., & Rabinovich, NR . Ivermectina y COVID-19: ;[Internet] 2021 [Citado 5 de marzo de 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253113/>
39. Cepelovic Rajter J , Sherman M ; El uso de ivermectina se asocia con una menor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 ;[Internet] 2020 [Citado 5 de marzo de 2022] Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3631261

40. Alvarado T; Uso profiláctico y terapéutico de la ivermectina contra el virus SARS CoV-2 ;[Citado 5 de marzo de 2022]; Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/470/4702248015/html/index.html>
41. Puente Saucedo I, Zavala Sabanero PG, Quintero Rendón MA, Ramírez Gómez XS, Alcaraz Contreras Y. Uso de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19 . JC [Internet]. 7 de septiembre de 2021 [citado 5 de abril de 2022];10. Disponible en: <https://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/articulo/view/3370>
42. Acosta A, González R, Oliva E, Rodríguez S, Cabeza I, Astelnau A. Características clínicas y evolución de los síntomas en pacientes con covid-19. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2021 Oct [citado 2022 Abr 05]; 43(5): 1310-1327. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000501310&lng=es. Epub 31-Oct-2021.
43. Grupe concluye que el estudio de la ivermectina previa a la exposición en trabajadores de la salud ;[Internet]. 2021 [citado 2022 May 1]; Disponible en :<https://www.centromedicopuntacana.com/noticias/post.php?s=13-09-2021-grupo-rescue-concluye-el-estudio-de-profilaxis-previa-a-la-exposicion-del-covid-19-con-ivermectina-en-trabajadores-de-la-salud> .
44. Ivermectina para el tratamiento y/o profilaxis de COVID-19 ;[Internet]. 2020 [citado 2022 May 1] Disponible en : <https://www.sadi.org.ar/documentos/documentos-de-posicion/item/1329-ivermectina-para-el-tratamiento-y-o-profilaxis-de-covid-19>
45. COVID-19: PROTOCOLO DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO ;[Internet]. 2020 [citado 2022 May 1] Disponible en : <https://sostelemedicina.ucv.ve/covid19/manuales/Protocolo%20profilaxis%20y%20tratamiento%20ambulatorio%20temprano%20para%20COVID-19.pdf>
46. Abreu J; Terapia Combinada de Ivermectina & Medicina Ortomolecular para COVID-19: Protocolos Clínicos Exitosos y Un Caso de Estudio 2020 [citado 2022 May 1] Disponible en : [http://www.spentamexico.org/v15-n2/A1.15\(2\)1-19sp.pdf](http://www.spentamexico.org/v15-n2/A1.15(2)1-19sp.pdf)

47. Rueda A ; El peligro de automedicarse con ivermectina 2020 [citado 2022 May 1] Disponible en : <https://saludconlupa.com/comprueba/es-peligroso-automedicarse-con-ivermectina/>
48. Arandia J, Antezana G. SARS-CoV-2: Estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. Gac Med Bol [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Abr 29] ; 43(2): 170-178. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009&lng=es.
49. Ponce E, Bazurto J; COVID-19 factores de riesgo analisis de casos Internet]. 2022 Dic [citado 2022 May 13] ; 43(2): 170-178. Disponible en: <https://www.dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/2511/html>

ABREVIATURAS

ANMAT: Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica

ARCSA : Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

ARN : Ácido ribonucleico

AZT: Azitromicina

BDI : Instituto de descubrimiento de biomedicina

COVID-19: Nuevo coronavirus 2019

DMSO: Dimetilsulfóxido

ECG: Electrocardiogramas

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

GABA: Ácido γ -aminobutírico

HCQ: Hidroxicloroquina

IC50: Concentración media

IC: Intervalo de Confianza

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IVM: Ivermectina

MSP: Ministerio de Salud Pública

OMS: Organización mundial de la salud

SADI: Sociedad Argentina de Infectología

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo-2

LPS: Lipopolisacárido

QD : Una vez al día

μ G: Microgramo

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ANEXOS



David Andrés Viscarra Pinza portador de la cédula de ciudadanía N° **1718283953**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Seguridad y eficacia de ivermectina en pacientes con COVID-19”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **9 de agosto de 2022**

David Andrés Viscarra Pinza

C.I. 1718283953