



# Universidad Autónoma de Querétaro

## Facultad de Medicina

“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD  
POR COVID-19 CON Y SIN TRATAMIENTO CON IVERMECTINA EN  
UNA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR DE LA DELEGACIÓN  
QUERÉTARO”

### Tesis

Que como parte de los requisitos  
para obtener el Diploma de la

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR**

Presenta:

Méd. Gral. Iván Moreno Domínguez

Dirigido por:

MIMSP. Leticia Blanco Castillo

Querétaro, Qro. Febrero del 2024



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



Evolución clínica de los pacientes con enfermedad  
por covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en  
una unidad de medicina familiar de la delegación  
Querétaro

**por**

Iván Moreno Domínguez

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Clave RI:** MEESC-302675



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Especialidad de Medicina Familiar

“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 CON Y SIN TRATAMIENTO CON IVERMECTINA EN UNA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR DE LA DELEGACIÓN QUERÉTARO”

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la  
Especialidad en Medicina Familiar

**Presenta:**

Médico General Iván Moreno Domínguez

**Dirigido por:**

MIMSP. Leticia Blanco Castillo

**Co-dirigido por:**

Méd. Esp. Miguel Ángel Hernández García

**AUTORIZA:**

MIMSP. Leticia Blanco Castillo  
Presidente

Méd. Esp. Miguel Ángel Hernández García  
Secretario

M. en E. Omar Rangel Villicaña  
Vocal

M. en E. Ma. Azucena Bello Sánchez  
Suplente

Med. Esp. Luis Abraham Montes de Oca Resendiz  
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.  
Febrero, 2024  
México

## Resumen

**Introducción:** La COVID-19 es declarada pandemia por la OMS, por tratarse de una enfermedad emergente, no se contaba con lineamientos para su tratamiento, siendo necesario establecer una línea de tratamientos seguros y efectivos, por lo que surge como una alternativa la ivermectina como tratamiento que podría mejorar el pronóstico en la evolución clínica. **Objetivo:** Determinar la evolución clínica de los pacientes con enfermedad por Covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en una Unidad de Medicina Familiar de la delegación Querétaro. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico; tamaño de muestra con fórmula para dos proporciones  $n= 164$ . Se realizó muestreo aleatorio simple. Criterios de inclusión: expedientes de pacientes que acudieron a los módulos de atención respiratoria, mayores de 18 años, sin distinción de sexo, con prueba confirmatoria para COVID-19, PCR o prueba rápida, que se le entregó o no kit de tratamiento con ivermectina. Criterios de exclusión: expedientes de pacientes con prueba confirmatoria para Covid-19, que llegaron con enfermedad grave y que requirieron traslado para hospitalización inmediata, pacientes con prueba confirmatoria para Covid-19 con enfermedad grave y que fallecieron antes del traslado, mujeres embarazadas, pacientes multitratados, pacientes con información o evolución incompleta. Las variables principales a considerar fueron: edad, sexo: hombre o mujer; tratamiento con ivermectina o sin tratamiento, paciente que requirió hospitalización o no, paciente que falleció o no, número de días con sintomatología. El análisis estadístico empleado fue descriptivo e inferencial usando prueba de t y desviación estándar. Estudio sujeto a normas éticas internacionales. **Resultados:** La frecuencia con la que fueron hospitalizados los pacientes tratados con ivermectina fue del 4.90%, en los no tratados con ivermectina la frecuencia fue del 10.40%, ( $p=0.060$ ) la diferencia no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de fallecidos para los tratados con ivermectina fue del 1.20%, mientras que los no tratados fueron de 2.40%, ( $p=0.412$ ) no estadísticamente significativo. **Conclusiones:** Como alternativa terapéutica contra el Covid-19, los hallazgos son poco significativos, ya que los resultados obtenidos representan un margen estrecho entre hospitalización y muerte entre los que fueron expuestos y no expuestos a este fármaco.

**Palabras clave:** Covid-19, ivermectina, pronóstico.

## Summary

**Introduction:** COVID-19 is declared a pandemic by the WHO, because it is an emerging disease, there were no guidelines for its treatment, making it necessary to establish a line of safe and effective treatments, which is why ivermectin emerges as an alternative as treatment that could improve the prognosis in the clinical evolution. **Objective:** To determine the clinical evolution of patients with Covid-19 disease with and without treatment with ivermectin in a Family Medicine Unit of the Querétaro delegation. **Material and methods:** Analytical cross-sectional study; sample size with formula for two proportions  $n = 164$ . Simple random sampling was performed. Inclusion criteria: records of patients who attended the respiratory care modules, over 18 years of age, regardless of gender, with a confirmatory test for COVID-19, PCR or rapid test, who was given or not an ivermectin treatment kit. Exclusion criteria: records of patients with a confirmatory test for Covid-19, who arrived with severe illness and who required transfer for immediate hospitalization, patients with a confirmatory test for Covid-19 with severe disease and who died before transfer, pregnant women, patients multi-treated, patients with incomplete information or evolution. The main variables to consider were: age, sex: male or female; treatment with ivermectin or without treatment, patient who required hospitalization or not, patient who died or not, number of days with symptoms. The statistical analysis used was descriptive and inferential using t test and standard deviation. Study subject to international ethical standards. **Results:** The frequency with which the patients treated with ivermectin were hospitalized was 4.90%, in those not treated with ivermectin the frequency was 10.40%, ( $p=0.060$ ) the difference was not statistically significant. The percentage of deaths for those treated with ivermectin was 1.20%, while those not treated were 2.40%, ( $p=0.412$ ) not statistically significant. **Conclusions:** As a therapeutic alternative against Covid-19, the findings are insignificant, since the results obtained represent a narrow margin between hospitalization and death among those who were exposed and not exposed to this drug.

**Keywords:** Covid-19, ivermectin, prognosis.

## Dedicatorias

Si bien la vida suele ser complicada a veces y quizás difícil, pero son situaciones que son transitorias en nuestra vida, es por ello que es importante contar con personas quienes siempre te apoyen, te animen y que te motiven a continuar y dar lo mejor de ti en esas situaciones, por lo que agradezco a Dios y a la vida por darme el privilegio de contar con seres humanos extraordinarios en mi vida y que han hecho que todo en la vida valga la pena. Dedico este trabajo a esas personas extraordinarias:

A mi esposa Marina, quien siempre la llevo en mi alma y mente. Por siempre creer en mí, por ser una mujer valiente sin temor a los obstáculos y retos que la vida presente. Por ser la luz que ilumina mi camino, la calma que envuelve y da tranquilidad a mi vida, que con su sola presencia es más que suficiente no anhelar nada más, por ser la mujer de mi vida y sobre todas las cosas gracias por ser mi compañera de vida.

A mis padres, Alma y Hernán quienes con su amor, ternura y paciencia han fomentado en mí el querer seguir logrando cada vez más nuevos objetivos y este es uno de ellos.

A mi hijo, Manuel a quien siempre lo llevo presente en mi corazón y mis pensamientos, motivándome a ser mejor.

A mis hermanos, Itzel y Hernán que siempre estuvieron para mí en todo momento, a pesar de la distancia, nos hemos unido cada vez más para lograr nuestros sueños y objetivos con el cariño y apoyo incondicional que siempre nos tendremos.

A mis suegros, don Federico y doña Anita, quien siempre han estado presentes en este camino emprendido, siempre atentos y orando a nuestro señor que bendiga nuestro camino y sobre todo gracias por su muestra de cariño que son correspondidas.

## **Agradecimientos**

A Dios por haberme permitido concluir este gran trabajo, por darme la fuerza, dedicación, paciencia y perseverancia, esto se ha logrado.

A mi esposa Marina, por apoyarme en cada paso y cada meta que me he propuesto, por ser la mujer a quien amo, admiro y respeto, por ser quien me inspira a crecer personal y profesionalmente, por estar a mi lado y siempre ser mi fortaleza de cada día.

A mis padres, Alma y Hernán, por ayudarme a alcanzar mis anhelos, a quienes amo y agradezco por haber forjado la persona que soy en la actualidad. ¡Gracias por cuidar siempre de mí!

A mi hermana Itzel y mi hermano Hernán por haberme acompañado a la distancia el poder escucharme y alentarme a seguir en este proyecto fue de gran ayuda.

Al Dra. Leticia Blanco Castillo, quien fue mi asesora y guía durante todo este trayecto para poder realizar este gran proyecto, sé que no fue fácil pero tampoco imposible, agradezco que aún a la distancia estuviera pendiente de mí. ¡Gracias!

A la Dra. Azucena Bello Sánchez y al Dr. Omar Rangel Villicaña por ser mis mentores y haberme apoyado con sus conocimientos, experiencia y paciencia para enriquecer este gran trabajo llamado tesis.

## Índice

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	i
<b>Summary</b>	ii
<b>Dedicatorias</b>	iii
<b>Agradecimientos</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Índice de cuadros</b>	vi
<b>Abreviaturas y siglas</b>	viii
<b>I. Introducción</b>	1
<b>II. Antecedentes</b>	3
<b>III. Fundamentación teórica</b>	5
III.1 Antecedentes generales sobre COVID-19	5
III.2 Etiología	11
III.3 Infección y replicación del virus	13
III.4 Periodo de incubación	14
III.5 Mecanismo de transmisión	14
III.6 Fisiopatología	15
III.7 Interacción sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	17
III.8 Respuesta inmune y tormenta de citoquinas	18
III.9 Interacción en la coagulación y sistema micro vascular	19
III.10 Manifestaciones clínicas	19
III.10.1 Clasificación clínica	21
III. 11 Tratamiento	23
<b>IV. Hipótesis</b>	28
<b>V. Objetivos</b>	29
V.1 General	29
V.2 Específicos	29
<b>VI. Material y métodos</b>	30
VI.1 Tipo de investigación	30

VI.2 Población o unidad de análisis	30
VI.3 Muestra y tipo de muestra	30
VI.3.1 Criterios de selección	31
VI.3.2 Variables	32
VI.4 Procedimientos	32
VI.4.1 Análisis estadístico	33
VI.4.2 Consideraciones éticas	34
<b>VII. Resultados</b>	<b>36</b>
<b>VIII. Discusión</b>	<b>43</b>
<b>IX. Conclusiones</b>	<b>46</b>
<b>X. Propuestas</b>	<b>47</b>
<b>XI. Bibliografía</b>	<b>48</b>
<b>XII. Anexos</b>	<b>54</b>
<b>XII.1 Hoja de recolección de datos</b>	<b>54</b>
<b>XII.2 Carta de consentimiento informado</b>	<b>55</b>

## Índice de cuadros

<b>Cuadro</b>		<b>Página</b>
VII.1	Características sociodemográficas y días de síntomas de los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina	36
VII.2	Resumen de la frecuencia de síntomas de los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina	37
VII.3	Resumen de frecuencia de síntomas de los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina	39
VII.4	Resumen de frecuencia de síntomas de los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina	41
VII.5	Evolución clínica y resultados finales de los pacientes con SARS-CoV 2 que recibieron o no ivermectina	42

## **Abreviaturas y siglas**

OMS: Organización Mundial de la Salud

COVID 19 o 2019-nCov: Nuevo coronavirus

SARS-COV2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

OPS: Organización Panamericana de la Salud

ARN: Ácido Ribonucleico

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Interna IgM:

Inmunoglobulina M

IgG: Inmunoglobulina G

IVM: Ivermectina

ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción

## I. INTRODUCCIÓN

En la ciudad de Wuhan, China se publicó un informe en diciembre del 2019, en el cual se habían detectado numerosos casos de pacientes con neumonía de origen desconocido, dando inicio a una nueva cepa de coronavirus, el cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombro como nuevo coronavirus (2019-nCoV o COVID-19). Es declarado pandemia por la OMS el día 11 de marzo del 2020, por lo que se tomaron medidas preventivas, iniciando el confinamiento y distanciamiento social entre otras.(OMS, 2020; Zangrillo et al., 2020)

Las cifras acumuladas a nivel mundial desde inicio de la pandemia se elevan a más de 615 millones de casos confirmados y más de 6.5 millones de muertes (OMS 2022). El 03 de octubre de 2022 a nivel nacional la Secretaria de Salud reportó 7,090,965 de casos positivos, así como 330,139 decesos. En México hasta la fecha descrita anteriormente le corresponden 2.375.115 casos confirmados y 219.901 muertes. En el estado Querétaro según la secretaria de salud el total de casos confirmados acumulados es de 68.506 y de defunciones es de 4.433 notificadas. (OPS, 2021; Secretaria de Salud, 2022)

Bajo este panorama y por tratarse de una enfermedad emergente que tomo por sorpresa a la comunidad científica, en ese momento no se contaba con lineamientos estandarizados y aceptados para el tratamiento de la enfermedad originada por este agente, dando como resultado las cifras ya presentadas que corresponden a una alta tasa de mortalidad.

Por lo anteriormente, fue necesario establecer una línea de tratamientos seguros y efectivos que aumenten el pronóstico a corto y a mediano plazo de recuperación y así también el reducir el tiempo de estancia intrahospitalaria. Se han planteado diversos tratamientos farmacológicos procedentes de ensayos clínicos, sin conseguir los resultados deseados.

En algunos estudios in vitro han utilizado ivermectina en muestras con células infectadas con SARS COV-2, determinando la existencia de ARN viral por medio de PCR. Demostrando la disminución viral a las 48 horas posterior a la administración del fármaco, con un descenso del 93% del ARN de SARS-Cov2 en la muestra utilizada y un 98% en el ARN asociado a las células. La reducción fue aproximadamente 5000 veces el ARN viral en la muestra tratada con ivermectina en comparación con la muestra control, lo que indica que el tratamiento con esta resulto en la perdida eficaz del material a las 48 horas (García et al., 2020).

En base a lo anterior, se podría considerar a la ivermectina como un fármaco eficiente como terapia alternativa de pacientes con COVID-19 la cual podría tener un pronóstico positivo en la recuperación clínica y por lo tanto disminuir las complicaciones y la mortalidad de estos pacientes.

Si bien en este apartado bibliográfico se hace mención de los argumentos basados en evidencia sobre su uso clínico como terapia alternativa y aunque algunos artículos publicados presenten estudios con muestras pequeñas, un número considerable ha documentado resultados positivos al usar ivermectina en pacientes que han sido diagnosticados con COVID-19 con manejo ambulatorio, en el que se determinó tratarlos de forma temprana y darles un seguimiento estricto interfiere en desarrollo de la enfermedad, así también reduce la necesidad de hospitalización.

El uso de ivermectina en estadios iniciales puede favorecer y prevenir complicaciones a etapas moderadas y severas ante la falta de lineamientos universales estandarizados, por lo que la utilidad de este fármaco es relevante, evaluando el riesgo- beneficio. Al comparar ivermectina contra otros fármacos con efectos adversos controversiales y que son de uso hospitalario para su administración, este medicamento resulta ser seguro, con efectos inhibitorios en proteínas virales, por lo que ha demostrado resultados favorecedores en la práctica clínica y en las múltiples revisiones comentadas en este estudio.

## II. ANTECEDENTES

Hacia finales de diciembre del 2019 en Wuhan, China, se notificó de una enfermedad originada por el coronavirus tipo 2, responsable de un síndrome respiratorio severo. El centro para control y prevención de Enfermedades en China constato el 9 de enero 2020 el hallazgo de una nueva variante de coronavirus, hacia el 12 de enero de dicho año determinaron la secuencia genómica de este nCov-2019, por lo que la OMS a finales de enero lo declaró como emergencia internacional de salud pública. En China a inicios del mes de marzo presentaba 80.303 casos confirmados y 2943 fallecidos, así también se habían notificado casos en diversos países, dentro de ellos Estados Unidos, Corea, Italia y Japón. El primer caso en México se detectó en febrero, quien había realizado viaje reciente a Italia (CDC,2020).

La situación a la que se enfrentaban los diversos organismos de salud en diversos países para enfrentar y frenar la pandemia paso de la cuarentena a un distanciamiento social indeterminado, sin mucho éxito ya que la cantidad de contagiados iba en aumentos con el pasar de los días y se extendía cada vez más a los lugares más recónditos del planeta.

La mortalidad por este agente iba en aumento por las múltiples complicaciones que ocasionaba hacia los huéspedes, dentro de estas complicaciones resaltaba en pacientes con neumonía por SARS Cov-2 quienes desarrollaron Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) de los cuales una cantidad considerable murió a causa de falla orgánica múltiple (Guo et al., 2020)

Pese a los esfuerzos de la comunidad científica para mejorar el pronóstico de los pacientes contagiados por SARS Cov-2 con tratamientos farmacológicos alternativos como esquemas experimentales, no se contaba con suficiente evidencia científica que ofreciera al paciente ser seguro y eficaz en la terapéutica contra dicho agente. Aunque las esperanzas por la aprobación de una vacuna para

la COVID-19 son grandes, es importante enfocarse en alternativas terapéuticas que limiten la evolución de esta y mejoren el pronóstico clínico de los pacientes.

La ivermectina es una alternativa en respuesta a la evolución clínica y al pronóstico incierto, la cual ha conseguido demostrar el poseer un mecanismo que disminuye considerablemente la carga viral. Existe evidencias sobre su eficacia y seguridad en diversos estudios: reportes de casos, estudios observacionales y ensayos clínicos, que respaldan el uso de este fármaco en etapas tempranas de la enfermedad (Pareja et al., 2020).

(Calya et al., 2020) en su estudio demuestra que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 in vitro, al controlar la replicación viral en un lapso de 24-48 horas por lo que, si se administra a los pacientes en las primeras etapas de la infección, podría ayudar a limitar la carga viral, prevenir la progresión grave de la enfermedad y limitar la transmisión de persona a persona.

(Khan et al., 2020) realizó un estudio en el cual 2 grupos infectados por SARS Cov-2, corroborado por PCR, uno fue expuesto a la ivermectina y el grupo control no, ninguno de los pacientes expuestos a este fármaco mostró complicaciones, ni progresión de esta. Mientras que algunos integrantes del grupo no expuesto presentaron complicaciones, inclusive murieron. Por lo que se demostró que la ivermectina es segura y eficiente en pacientes COVID-19.

La ivermectina es un fármaco que ha sido utilizado por mucho tiempo por su acción antiparasitaria, el cual ha demostrado ser seguro y bien tolerado. El uso de fármacos conocidos como este es una opción con mucha relevancia a considerar para prevenir el resurgimiento y la circulación de este coronavirus.

### **III. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

Los virus son agentes infecciosos pequeños los cuales tienen un único tipo de ácido nucleico en su genoma, el cual contiene la información para que las células infectadas del hospedador produzcan macromoléculas con especificidad por los virus, las cuales son relevantes para generar descendientes de dichas partículas. Es así que en este proceso, se replican numerosas copias de ácidos nucleicos virales y de proteínas de las cubiertas. Estas últimas se ensamblan para formar una capsida, que rodea y estabiliza el ácido nucleico viral y lo protege del entorno extracelular y facilita la adhesión y la penetración del virus en cuanto establece contacto con una nueva célula susceptible. (Jawetz et al., 2016)

Los virus suelen dividirse en familias en base a su morfología, la estructura y las estrategias de replicación. Así también se subdividen en género que se basa en diferencias biológicas, genómicas, fisicoquímicas o serológicas. Existen grandes agrupamientos llamados subfamilias, que expresan la diversidad de las conexiones entre los virus. La familia de virus animales con miembros de importancia para enfermedades humanas es amplia, dentro del que encontramos la familia Coronaviridae, estos reciben su nombre por el aspecto que presentan sus viriones, semejante a una corona solar, al observarse al microscopio electrónico. (Jawetz et al., 2016)

#### **III.1 Antecedentes generales sobre COVID-19**

El coronavirus humano ha existido desde el siglo XX, considerándose un microorganismo de baja patogenicidad el cual generaba infecciones respiratorias leves. Al pasar del tiempo, durante el siglo XXI surgieron dos grandes brotes de coronavirus humano que han adquirido una patogenicidad mayor a la conocida; el SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus) tiene sus orígenes en China en el año 2002, el cual llegó a presentar una letalidad de 10%, y el MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-CoronaVirus) que se manifestó en Medio

Oriente el año 2012, el cual llego a alcanzar una letalidad de 35%. (Rozas et al., 2020)

A finales de diciembre del 2019 en Wuhan, China se notificó de la identificación de múltiples pacientes con neumonía de etiología aparentemente desconocida. Esto fue reportado por primera vez internacionalmente el 31 de diciembre de 2019, como una enfermedad por síndrome respiratorio agudo severo. El número de casos aumentó rápidamente en Wuhan y en provincia de Hubei antes de extenderse aún más en China. A inicios de enero de 2020, el centro chino para el control de enfermedades determinó que este brote fue causado por un nuevo coronavirus, responsable del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus- 2 (SARS-CoV-2). (MOH, 2021)

El 13 de enero de 2020 se notificó el primer caso identificado en Tailandia. El 14 de enero, la OMS reportó el contagio limitado del coronavirus entre seres humanos con posible riesgo de un brote más grande. Para el 16 de enero, autoridades japonesas notificaron el registro del primer caso en tierras japonesas, en un paciente con antecedente de haber viajado a Wuhan, seguido de la confirmación del primer caso en suelo estadounidense el 21 de enero. Fue hasta el 22 de enero de 2020 la misión de la OMS a China constato el contagio entre seres humanos. El 25 de enero se notifica en Francia, y en Reino Unido el 31 de enero los primeros casos en Europa. El 30 de enero de 2020 el Director General de la OMS declara el brote por el nuevo coronavirus como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII).(Ramiro et al., 2020):(MOH, 2021)

Entre el 31 de diciembre de 2019 y el 28 de febrero de 2020 se habían notificado 83,631 casos confirmados por laboratorio de COVID- 19, incluidas 2,858 muertes, en 51 países. En China se presentaba un registro del 94% de los casos y el 98% de las defunciones, siendo la provincia de Hubei en donde se notificaron el 83% de los casos y el 96% de las defunciones. Así también fueron registrados 33 casos positivos de COVID-19 en cuatro países de las Américas, entre el 21 de enero

y el 28 de febrero: Estados Unidos (15 casos), Canadá (15 casos), México (2 casos) y Brasil (1 caso). Debido al aumento en la incidencia, el 11 de marzo de 2020 la OMS determinó, que la situación originada por COVID-19 podía caracterizarse como pandemia. (OPS, 2021)

En México al quinto mes de haber iniciado la pandemia (mayo del 2020) se notificaron hasta ese momento 31,522 casos positivos y 3160 muertes por COVID-19. Los estados con mayor caso notificado hasta ese momento son:

1. **Ciudad de México:** con 8,705 casos confirmados, 4,987 casos sospechosos, 13,875 negativos y 729 defunciones.
2. **Estado de México:** con 5,418 casos confirmados, 6340 casos sospechosos, 6758 negativos y 300 defunciones.
3. **Baja California:** con 2,276 casos confirmados, 780 casos sospechosos, 1646 negativos y 365 defunciones.
4. **Tabasco:** con 1,531 casos confirmados, 396 casos sospechosos, 1,634 negativos y 201 defunciones.
5. **Sinaloa:** con 1,372 casos confirmados, casos 657 sospechosos, 1,612 negativos y 204 defunciones.
6. **Veracruz:** con 1,049 casos confirmados, 651 casos sospechosos, 2,043 negativos y 112 defunciones. (Ramiro et al.,2020)

Por lo que surgen las definiciones operacionales, para la identificación de casos por COVID-19:

**Caso sospechoso:** Persona de cualquier edad que en los últimos 14 días haya presentado fiebre o tos y, al menos, uno de los siguientes signos y síntomas: cefalea, disnea, mialgias, artralgias u odinofagia. Y que en el mismo periodo haya referido:

A) haber estado en contacto con un caso confirmado o en investigación de COVID-19.

B) viaje o estancia a países con transmisión local comunitaria\* de COVID-19. (\*China, Hong Kong, Corea del Sur, Japón, Italia, Irán, Singapur, España, Francia, Alemania y los siguientes estados de los Estados Unidos: Washington, California y Nueva York). (Ramiro et al.,2020)

**Caso confirmado:** Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE (Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos). (Ramiro et al., 2020)

En el aviso epidemiológico emitido por la Dirección General de Epidemiología en abril de 2020 se estableció que la vigilancia epidemiológica de COVID-19 cambiaría de modelo a partir de la instrumentación de la nueva definición operacional, para que fuera centinela en las unidades activas para SISVEFLU (cambió de nombre a Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral, SISVER) y en donde no solo se vigilaría COVID-19, sino también influenza y otros virus respiratorios, manteniendo la vigilancia epidemiológica con pruebas de laboratorio con una proporción de muestreo de 10%\* para los casos ambulatorios (enfermedad respiratoria viral) y 100% para los casos graves hospitalizados (IRAG). (Secretaria de Salud, 2020) Posterior a esto se aplicó la nueva definición de casos operacionales para la vigilancia epidemiológica de enfermedad respiratoria viral.

**Caso sospechoso:** Persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, tos o cefalea\* Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Artralgias y/o Mialgias
- Disnea
- Odinofagia/Ardor faríngeo
- Conjuntivitis

- Rinorrea
- Dolor torácico

**Caso confirmado:** Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE. \*En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea. (Secretaria de salud 2020)

**Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave:** Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Leve y además presente dificultad respiratoria y esté hospitalizado. (Secretaria de salud 2020)

A inicios del enero del 2021, a nivel mundial, según la OMS se habían notificado 82,294,645 casos confirmados de COVID-19, así como 1,814,461 defunciones. De las cuales 35,859,645 casos confirmados y 864,826 muertes pertenecen a la región de las Américas. De las cuales México se adjudicaba 1,426,094 casos confirmados y 125,806 muertes. (OPS, 2021)

Por lo que la Secretaria de Salud, a través de la Dirección General de Epidemiología emite una nueva versión del lineamiento para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral, enfocándose principalmente en la detección inmediata de casos que cumplan con las definiciones operacionales. (Secretaria de salud, 2021)

**Caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral (a partir del 25 de agosto del 2021 y vigente en la actualidad):** Individuo de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: odinofagia, mialgias, artralgias, escalofríos, rinorrea,

dolor torácico, polipnea, disgeusia, anosmia o conjuntivitis. (Secretaria de Salud, 2021)

**Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave:** Paciente denominado como caso sospechoso y además cuente con uno o más datos de gravedad como desaturación, disnea y/o dolor torácico. (Secretaria de Salud, 2021)

**Caso confirmado por laboratorio:** Paciente identificado como caso sospechoso y además presente diagnóstico confirmado por laboratorio por medio de PCR-RT reconocido por el InDRE.

**Caso confirmado por prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2:** Paciente identificado como caso sospechoso con una prueba antigénica rápida positiva para COVID- 19, avalado por el InDRE. Dicha prueba deberá realizarse dentro de los primeros 7 días del inicio de los síntomas. (Secretaria de Salud, 2021)

**Caso confirmado por asociación epidemiológica:** Paciente identificado como caso sospechoso y que haya tenido contacto estrecho con una persona con diagnóstico confirmado por PCR o prueba antigénica rápida para COVID- 19, desde el segundo día hasta el décimo cuarto día antes del inicio de síntomas y además que el caso confirmado al cual se encuentra asociado, se encuentre registrado en la plataforma del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral el Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE). (Secretaria de Salud, 2021)

**Defunción con diagnóstico confirmado por laboratorio:** Paciente fallecido identificado como caso sospechoso, confirmado a través de prueba de PCR o por prueba antigénica rápida para COVID-19 reconocidas por el InDRE.

**Definición de segundo episodio por COVID-19:** Paciente positivo para COVID-19, que posterior a 45 días o más de haber manifestado la primera infección,

presente nuevamente síntomas asociados este y el resultado de la prueba de este segundo evento sea positivo para COVID-19. Los casos registrados con fecha de inicio de síntomas  $\geq$  45 días de haber presentado el primer episodio, serán considerados como segundo episodio por COVID-19, por lo que se recomienda conservar ambos registros en la plataforma del SISVER/SINOLAVE, en caso de que el periodo sea menor a 45 días deberá eliminarse de la plataforma el segundo registro por considerarse un caso duplicado. (Secretaría de Salud, 2021)

Hasta el 13 de mayo del 2021 en México se reportaron 2,375,115 casos confirmados y 219,901 muertes. En el estado de Querétaro según la secretaria de salud el total de casos confirmados acumulados es de 68,506 y 4,433 defunciones. (Secretaría Salud, 2021)

### **III.2 Etiología**

A inicios de enero de 2020 se aisló y caracterizó un nuevo virus de líquido de lavado bronco alveolar de un paciente en China con el nuevo síndrome respiratorio. El virus se cultivó en células del epitelio de las vías respiratorias humanas, células Vero E6 y células HuL-7. Demostrando que se trataba de una beta coronavirus. (MOH, 2021)

El SARSCoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2), es el agente etiológico causante de la enfermedad por COVID-19 y responsable de la actual pandemia, pertenece a la familia Coronaviridae, de la subfamilia Orthocoronaviridae, incluido en el orden de los Nidovirales, se dividen en tres géneros del I a III. Así también la subfamilia se clasifica en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. De los cuales se han descrito siete coronavirus que causan enfermedad en humanos: 229-E ( $\alpha$ -CoV), NL63 ( $\alpha$ -CoV), OC43 ( $\beta$ -CoV), HKU1 ( $\beta$ -CoV), MERS-CoV ( $\beta$ -CoV), SARS-CoV ( $\beta$ -CoV), y el séptimo miembro es el recién descubierto SARSCoV-2 ( $\beta$ -CoV)(García et al., 2020), de estos el SARS-CoV y MERS-CoV, son virus capaces de producir enfermedad respiratoria grave, y otros

cuatro (CoV 229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) asociados a infecciones leves de vías respiratorias altas. (Salgado et al., 2020).

Esta especie de virus suele afectar a mamíferos y aves. En la familia Coronaviridae, los que son patológicos y pueden afectar al ser humano son los Alphacoronavirus y Betacoronavirus. Para estos el huésped de ambos géneros es el murciélago, pese a esto los coronavirus han demostrado capacidad de afectar al ser humano directamente o indirectamente por medio de vectores (es decir mediante la infección de otros mamíferos intermediarios), como podría ser el pangolín. El SARS-CoV-2 es un Betacoronavirus que presenta la misma estructura que otros coronavirus de la misma familia, con algunas variaciones genéticas que permiten diferenciarlo de otros tipos, poseen componentes que beneficien su virulencia: (Salgado et al., 2020)

**Nucleocápside:** Está compuesta por una cadena simple de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo compactada en forma helicoidal por la proteína N. Esta proteína, además de mantener la estructura del ARN del virus, facilita la transcripción del virus y modifica la respuesta del huésped contra el virus, neutralizando el interferón celular y los supresores de transcripción del ARN. La proteína N induce respuesta inmunológica (anticuerpos neutralizantes), por lo que es uno de los antígenos utilizados en el diagnóstico serológico. (Cui et al., 2015)

La envoltura de los virus está conformada por una envoltura lipídica de que proviene de la célula huésped, así también se encuentran proteínas pertenecientes al propio virus:

- **Proteína S (Spike glicoprotein, proteína espícula):** Es una proteína transmembrana, la cual permite el ingreso del virus a la célula por unión al receptor de la enzimático en este caso de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual se encuentra en el epitelio respiratorio, en intestino delgado, en endotelio y músculo liso.

Es la proteína más importante en la inducción de respuesta inmunológica en el huésped, así como la que presenta más mutaciones y podría ser una característica del virus que facilita su transmisión. (Dhama et al., 2020)

- Proteína M (Proteína de membrana): Esta proteína es la que brinda la forma esférica de la membrana y su función es reducir la respuesta del huésped contra el virus, de esta forma facilita el desarrollo de este. (Dhama et al., 2020)

- Proteína E (Envelope, envoltura): Esta proteína, aunque de dimensiones menores de todas las que participan en la estructuración del virus, su función consiste en participa en el ensamblaje del virus en su posterior liberación, así como su patogenicidad. (Dhama et al., 2020)

- Proteínas no estructurales / proteínas accesorias: Hay alrededor de 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias fundamentales para la replicación y ensamblaje viral, las cuales son ORF14, 3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b y 9b. (Dhama et al., 2020)

### **III.3 Infección y replicación del virus**

El receptor ECA2 funge como entrada del SARS-CoV-2 a las células, esto al interactuar la proteína S y el ECA2, dando como resultado la unión de la membrana viral con la membrana celular y así también su endocitosis. Por lo que se da un cambio en el pH, dado por lisosomas en el endosoma, por lo que se induciéndose la fusión de la membrana del viral con esta, dando como resultado la liberación de la nucleocápside al citoplasma celular. Las proteasas en el citoplasma degradan la proteína N, por lo que se libera el ARN, iniciando así la transcripción por los ribosomas en poliproteínas que empezaran el proceso de

replicación del genoma y por lo tanto la generación de proteínas vírales nuevas. Estas nuevas proteínas de superficie se expresarán en el retículo endoplásmico, que englobará el nuevo ARN viral unido a la proteína N y a través del aparato de Golgi se trasladará a la superficie celular, donde se expulsa mediante exocitosis. (Cowling et al., 2020)

### **III.4 Periodo de incubación**

El período de incubación es el lapso de tiempo desde que una persona se infecta hasta que se desarrollan las manifestaciones clínicas, con una media aproximada de 4-5 días, en los cuales puede manifestar síntomas entre el día 2 - 14 en 97,5% de los casos, de los cuales, 5% la desarrollará el día 2, 50% dentro de los 5 días después de la infección y 95% la habrá desarrollado a los 14 días y menos de 3% a partir de 15 o más días. El acmé de la carga viral se alcanza dentro de los primeros 5 días, período de tiempo en el que una persona infectada puede transmitir el virus (período infeccioso), lo que se inicia antes de la fase sintomática (24 - 48 h previas) y puede perdurar durante 7-12 días en casos leves a moderados, o bien, durante más de 2 semanas en casos severos. (Rozas et al., 2020)

Se ha estimado que la diseminación viral de los pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio alcanza su punto máximo en o antes del inicio de los síntomas, y una proporción sustancial de transmisión probablemente ocurrió antes del inicio de los síntomas. (Cowling et al.2020)

### **III.5 Mecanismo de transmisión**

La forma en la que se transmite el virus responsable de la enfermedad por SARS-CoV-2 es de persona a persona por medio de la vía aérea a través de las gotas de Flügge que se exhalan al toser, estornudar o hablar y son inhaladas o depositadas en boca y conjuntivas oculares, así como superficies, que pueden fungir como fómites. Así también se han reportado Informes recientes que indican

que el SARS-CoV-2 se puede detectar en la orina y las heces de pacientes confirmados, lo que implica un riesgo de transmisión fecal-oral. (Guo et al., 2020)

### **III.6 Fisiopatología**

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmunológico innato generando una respuesta agresiva que podría asociarse a un mayor daño o lesión pulmonar por lo tanto una mala evolución clínica, cuando la respuesta inmunológica no es capaz de controlar el virus, como en personas que presentan comorbilidades y factores de riesgo, el virus se propaga de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo cual activa a los macrófagos y granulocitos con la posterior liberación masiva de citoquinas pro inflamatorias. (Rodríguez et al).

La estimulación inmunitaria, debido a la activación linfocitaria de los CD4 y CD8 aberrantes que se producen en la neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes ingresados en UCI a diferencia de los no complicados pueden estar correlacionados con el aumento proporcional de células T CD4 las cuales secretan IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos) por lo que las complicaciones de los casos por COVID-19 podría estar ligada a estas. Se han reportado en diversos estudios en los cuales se han observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas pro inflamatorias en pacientes con COVID-19 grave.(Rodríguez et al.)

Los linfocitos T (CD4 y CD8) tienen una función importante al equilibrar la lucha en contra de los virus con la alta probabilidad de inducir autoinmunidad y/o inflamación. Los linfocitos T CD4 activan la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la estimulación de linfocitos B y T. Los CD8 citotóxicos figuran como el 80% del total de células con propiedades inflamatorias en el tejido pulmonar en pacientes con SARS-CoV, así también juegan un papel en la eliminación de este agente en las células patógenas, por lo que inducen a lesiones inmunológicas graves. La neumonitis intersticial mediada por el sistema inmune y la eliminación

retardada del SARS-CoV de los pulmones resulta del agotamiento de reclutamiento pulmonar de linfocitos T CD4 y la producción de anticuerpos neutralizantes (López et al.,2020).

El acrecentamiento de células T CD8 no retrasa, ni afecta la replicación viral al infectarse con SARS-CoV. Por otro lado, las células T cooperadoras producen citosinas pro inflamatorias a través de la vía de señalización de NF-kB; así las citocinas IL-17 reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de infección con inflamación y activación de cascadas de citocinas y quimiocinas.(López Pérez et al., 2020) Pese a la hiperactivación, el resultado es insuficiente para suprimir la infección, por lo que lleva a una linfocitopenia que se asocia a un daño tisular extenso, la cual se presenta en pacientes graves que presentan hiperferritinemia y linfopenia. Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS), que estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19. (Rodríguez et al.)

El síndrome de liberación de citoquinas es producido al activarse una cantidad grande de leucocitos (macrófagos, mastocitos y neutrófilos) que produce la liberación de citoquinas proinflamatorias en gran cantidad. Las citoquinas implicadas y que son las principales en la patogenia del CRS son la interleucina (IL)-6, IL10, el interferón (IFN), el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)); así también se han descrito durante el CRS otras interleucinas como el TNF (factor de necrosis tumoral), IL-1, IL-2 y IL-8. En pacientes infectados por COVID-19 su patogénesis aún no se conoce del todo, sin embargo, se ha reportado una mayor concentración plasmática de citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNF $\alpha$ , etc.), fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves. (Rodríguez et al.)

### **III.7 Interacción con el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

El SARS-CoV posee afinidad por el receptor de la enzima convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), la afinidad de la proteína S del SARS-COV-2 por ACE2 es aproximadamente 10-20 veces mayor que la observada con la proteína S de SARS-COV-1. Al acceder al organismo, Este acopla a la enzima convertidora de angiotensina (ACE), en lo que es el sistema renina- angiotensina-aldosterona, que tiene un papel muy importante como receptor funcional para el virus. La Interacción con el sistema renina-angiotensina- aldosterona se da cuando el virus SARS- CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), la cual es una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. (Mascolo et al., 2020)

La transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7 es la función de la ACE2, el resultado de estos productos son sus efectos antiinflamatorios, anti fibrosis y vasodilatadores los cuales contribuyen a la natriuresis. Por lo que disminuye la presión arterial, contra regulando la acción de la Angiotensina II. En el caso de la enzima convertidora de la Angiotensina transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, por lo que favorece la producción de péptidos que generan un efecto pro inflamatorio, vasoconstrictor, y de retención de sodio, que se correlaciona con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados. (Lozada et al., 2020; Mascolo et al., 2020)

La conducta de ACE2 intermediada por SARS-COV-2 posiblemente podría potenciar una reducción de ACE2 en la superficie celular, lo que lleva a la ausencia de un factor clave para la degradación de AII y la síntesis de A1-7. Un desequilibrio entre los niveles de AII y A1-7 puede aumentar el daño a nivel pulmonar provocado por el SARS-COV-2. Por lo tanto, una disminución de la ECA2 puede contribuir a la reducción de la función pulmonar y al aumento de la fibrosis e inflamación tisular debidas al COVID-19. (Sáenz et al., 2020)

### **III.8 Respuesta inmune y tormenta de citoquinas.**

Según Iván Losada-Requena y cols. Refiere que existen 3 fases en el COVID-19: a) una asintomática con o sin virus detectable; b) sintomática no grave con presencia de virus y c) sintomática respiratoria grave con alta carga viral. Mientras que la Dra. Lourdes del Carmen Rodríguez Rodríguez la divide en 3 fases, y dependiendo en cuál de ellas se encuentre, el paciente clínicamente manifestara una variada sintomatología: (Mascolo et al., 2020)

ETAPA 1: En esta se da la multiplicación viral, así también como la manifestación de los primeros síntomas (rinorrea, estornudos, pérdida del olfato, pérdida del gusto) en los primeros 7 días. (Lozada et al., 2020)

ETAPA 2A: Se caracteriza por lesión pulmonar moderada (sin hipoxemia pulmonar).

ETAPA 2B: Neumonía grave con hipoxia grave. La expresión de la cascada proinflamatoria, produce lesión de los tejidos y muerte de las células endoteliales, epiteliales, sobre todo en el parénquima pulmonar, por lo que provoca fuga vascular y edema alveolar, por lo tanto, conduce a una hipoxemia. Posteriormente, el aumento rápido de las citocinas y quimiocinas atrae muchas células inflamatorias, como neutrófilos y monocitos, esta infiltración excesiva incrementa la inflamación. (Lozada et al., 2020)

ETAPA 3 crítica: En esta etapa finalmente la respuesta inmune adaptativa se une a la lucha contra el virus. Los linfocitos T CD4 inducen a los linfocitos B a producir anticuerpos específicos del virus, mientras los linfocitos T CD8 eliminan las células infectadas. Los linfocitos T apoyan produciendo citocinas proinflamatorias para ayudar a las células de la defensa. La inmunidad humoral que incluye complementos como C3a y C5a y anticuerpos también es esencial para combatir la infección. (Lozada et al., 2020)

### **III.9 Interacción con la coagulación y sistema microvascular**

El mecanismo patogénico principal es la coagulopatía intravascular pulmonar (CIP), el cual es un tipo de trombosis inmune distinta de la CID clásica. El SARS-CoV-2 se une a los receptores ACE2 en los neumocitos tipo II y posiblemente en las células endoteliales vasculares, y provoca la lisis de las células que conduce inmediatamente a la activación directa del endotelio, lo que provoca la actividad procoagulante y activa la acumulación de depósitos de fibrina en los vasos venosos microcapilares pulmonares. (Sáenz et al., 2020)

Los PAMP virales, los DAMP, las citocinas y los estímulos proinflamatorios activan los monocitos sanguíneos aunados a las lesiones endoteliales provocados por la infección viral, estimulan y activan la expresión en la membrana del factor tisular y la vía extrínseca de la coagulación, conduciendo así al depósito de fibrina y la coagulación sanguínea. Los neutrófilos son reclutados por las células endoteliales activadas, posteriormente activan la vía de intrínseca de la coagulación y las plaquetas para intensificar la señal pro coagulante. Los depósitos de fibrina causan un mecanismo compensatorio de aumento de plasminógeno al principio, pero a medida que avanza la enfermedad no se descomponen los depósitos de fibrina reflejados en niveles aumentados de dímero-D. (Sáenz et al., 2020)

### **III.10 Manifestaciones clínicas**

Las características clínicas de los casos confirmados de COVID-19 en la ciudad de Wuhan, China, un estudio realizado demostró que la edad promedio fue de 47 años, 0.9% de los pacientes eran menores de 15 años de edad. Mientras el 41.9% eran mujeres. El síntoma más frecuente fue la fiebre con un 43.8% de los que recibieron atención médica inicial y aumento a un 88.7 durante su estancia hospitalaria. La tos uno de los síntomas característicos se pondero en el segundo lugar con un 67.8%; seguido por náuseas o vómitos. Así mismo se determinó la

existencia de comorbilidades previas en estos pacientes, dentro de estos el 23,7% tenía al menos una enfermedad (p. ej., hipertensión y enfermedades crónicas enfermedad pulmonar obstructiva). (Guan et al., 2020)

Las manifestaciones iniciales por COVID 19 más comunes son fiebre, escalofríos, así también tos seca leve, disnea, fatiga y en menos frecuencia diarreas. Según la OMS se han determinado otros síntomas, cefalea, odinofagia, náuseas o vómitos, congestión nasal, mialgia y/o artralgia. Se ha observado que en 80 % de los casos positivos por COVID-19 la enfermedad es leve. Se han revelado estudios en el que un 10.1 % de los pacientes han presentado síntomas como diarrea y náuseas, esto días previos a manifestar fiebre y disnea, así como anosmia y ageusia por varios días. (Ramón et al., 2021)

Se han reconocido diferentes presentaciones clínicas según la OMS las cuales son:

- Enfermedad no complicada: los signos que presenta no son específicos (cefalea, fiebre, congestión nasal, odinofagia, tos y malestar general), no presentan signos de deshidratación, dificultad respiratoria o sepsis. Así también se pueden presentar signos atípicos en ancianos y en inmunodeprimidos como manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos y diarreas).
- Infección no complicada de las vías respiratorias bajas (neumonía ligera): sin excluir los síntomas anteriores, los pacientes pueden presentar fiebre, tos seca o productiva, polipnea, con estertores (crepitantes), o manifestarse como neumonía atípica, pero sin haber signos de gravedad y con una SpO2 mayor a 90 %, sin datos de insuficiencia respiratoria.
- Neumonía grave: Se presenta con tos productiva, fiebre, aleteo nasal, taquipnea, a la exploración con estertores (crepitantes) o manifestarse como una neumonía atípica, con datos de gravedad y restricción en la expansibilidad torácica. Puede existir tiraje intercostal o supra esternal,

cianosis central, con SpO2 con aire ambiental <90% y dolor pleurítico. (Ramón et al., 2021)

### III.10.1 Clasificación clínica

En la guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México en el manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 2021 se estratifica el nivel de gravedad en base a diversos criterios clínicos, los cuales se mencionan a continuación:

I. **Leve:** Pacientes con síntomas que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia, de acuerdo con el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral Vigente.

Se ha documentado presentaciones clínicas variables de COVID-19:

- La mayor parte de los pacientes suelen presentar fiebre (8%-99%), tos (59%-82%), fatiga del (44%-70%), anorexia (40% - 84%), dificultad respiratoria (31%-40%) y mialgias (11%-35%). Síntomas no específicos como odinofagia, congestión nasal, cefalea, náusea/vómitos y diarrea,
- Existen síntomas que precede a la aparición de los síntomas respiratorios. Como lo son pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia)
- Manifestaciones neurológicas: mareos, agitación, debilidad, convulsiones, datos de focalización como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial y/o desequilibrio.
- Los ancianos y las personas inmunodeprimidas particularmente podrían manifestar síntomas atípicos como letargo, confusión, pérdida de apetito, diarrea, y sin presentar fiebre.

## II. Moderada:

Neumonía. Caracterizada por fiebre, tos, disnea, polipnea, pero sin datos de gravedad, incluida una saturación de oxígeno mayor o igual a 90%.

## III. Grave:

a) Neumonía *grave*. Caracterizada por la presentación de síntomas previamente descritos de neumonía más 1 de los siguientes:

- Dificultad respiratoria grave.
- Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto.
- Saturación de oxígeno menor a 90%. Aunque el diagnóstico puede ser clínico, las imágenes de tórax podrían apoyar el diagnóstico y así el identificar o excluir complicaciones a nivel pulmonar.

b) *Crítica*: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Inicio: en el periodo de 1 semana de un evento clínico identificado (neumonía) o síntomas respiratorios de recién aparición que progresan. Imágenes torácicas (radiografía, TC o ecografía) con presencia de opacidades bilaterales.

Deterioro de la oxigenación:

- I. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) leve: 200 a 300 mmHg de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (con Presión positiva al final de la espiración (PEEP) o Presión positiva continua en la vía aérea de 5 cmH<sub>2</sub>O o más).
- II. SIRA moderado: 100 a 200 mmHg de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O o más).
- III. SIRA grave: menor a 100 mmHg de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O o más).

c) *Enfermedad crítica: Sepsis.* Disfunción orgánica aguda mortal causada por una respuesta desmesurada del huésped a una infección. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental, dificultad respiratoria, saturación de oxígeno disminuida, oliguria, taquicardia, pulso débil, diaforesis, hipotensión, hallazgos en pruebas de laboratorio para coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato elevado e hiperbilirrubinemia.

d) *Enfermedad crítica: Choque séptico.* Hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requieren vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico de más de 2 mmol/litro. (G de México, 2021)

### **III. 11 Tratamiento**

Es indispensable hacernos de un tratamiento seguro y eficaz, debido a que se carece de un tratamiento estandarizado para hacerle frente al COVID-19, ya que la alta capacidad infectiva y contagiosa de este, ha llevado a los médicos e investigadores a emprender la búsqueda de fármacos existentes que funcionen contra dicho virus o incluso el desarrollo de nuevos antivirales. A mediados del año 2020 un grupo de investigadores australianos encontraron un antiparasitario con efecto contra células infectadas por SARS-CoV-2: la ivermectina. (Castañeda et al., 2020)

El estudio en cuestión, realizado por Caly L y cols. Consistió en la infección de células Vero/hSLAM con SARS-COV 2, seguido de la aplicación de 5 microgramos de ivermectina, los resultados evidenciaron que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 in vitro, demostrando que una sola dosis es capaz de controlar la replicación viral dentro de las 24-48 horas

en nuestro sistema, probablemente se deba a la inhibición de la importación nuclear de proteínas virales mediada por  $IMP\alpha / \beta 1$ . (Caly et al., 2020)

La ivermectina es un fármaco derivado de lactona macrocíclica que es producida por la bacteria *Streptomyces avermitilis*. Las lactonas son compuestos importantes en la química de antibióticos macrólidos, antifúngicos, macrólidos de polieno y algunos antibióticos macrocíclicos contra el cáncer. Este fármaco tiene como antecedente la seguridad clínica para su uso en seres humanos. Generalmente es bien tolerada, sin indicación de toxicidad asociada al SNC para dosis de hasta 10 veces la dosis más alta. (Guzzo et al., 2002; WHO, 2021; Navarro et al., 2021)

Su efecto antiparasitario depende de la estimulación y posterior activación de los canales de cloro los cuales son sensibles al glutamato y suele encontrarse en las células nerviosas y musculares de los parásitos. Estos canales previamente activados producen hiperpolarización en la placa neuromuscular, por ende, causan parálisis tónica y muerte del parásito. Es importante mencionar que la activación de canales de cloro sensibles al GABA en todo el proceso anterior por lo que también contribuye a los efectos previamente mencionados en el nematodo. Cuando se administra por vía oral, es seguro con muy pocos efectos adversos, incluso en dosis altas. (Guzzo et al., 2002)

Este medicamento aprobado por la FDA de efecto antiparasitario ha mostrado tener actividad antiviral en contra de una amplia variedad de virus, al cohibir proteínas virales y al limitar la infección por virus RNA como ejemplo de ello el DENV 1-4, el Virus del Oeste del Nilo, Influenza, el Virus de la Fiebre Amarilla, la Encefalitis Venezolana Equina, Coronavirus-1 y Chikungunya Virus. Estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial para  $IMP\alpha / \beta 1$  durante infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal del SARS-CoV proteína nucleocápside que puede afectar la división celular del huésped, por lo que actualmente ya está en ensayos clínicos en todo el mundo, habiendo países que

han adoptado el fármaco como una medida profiláctica en la pandemia actual por COVID-19. (Navarro et al., 2021)

En un estudio realizado por Glorial FI y cols. Valoraron la efectividad de la ivermectina en conjunto con azitromicina e hidroxiclороquina para el manejo de COVID-19, en el cual 16 pacientes recibieron ivermectina en dosis única al ingreso, así como tratamiento tradicional azitromicina e hidroxiclороquina, mientras 71 controles sin ivermectina, de los 87 pacientes, todos a los que se le administro ivermectina curaron, comparado con los controles sin ivermectina, de los cuales 2 pacientes murieron, el tiempo de estancia intrahospitalaria fue menor en el grupo de ivermectina comparado con los controles. El adicionar ivermectina mostró mejores resultados y efectividad, acortamiento de estancia intrahospitalaria y seguridad comparado con los controles. Sin haber efectos adversos. (Gorial et al., 2020)

Khan, y cols. Realizaron un estudio en el cual 325 pacientes quienes tenían diagnóstico por SARS-COV-2, de los cuales 115 pacientes recibieron ivermectina 12 mg dosis única en 24 horas después de la admisión hospitalaria, más los cuidados habituales. 133 recibieron solo los cuidados habituales. Los resultados mostraron que la ivermectina controla el curso de la enfermedad. Ninguno de los pacientes tratados con este fármaco mostró complicaciones, ni progresión de esta. Los pacientes a quienes se les brindaron los cuidados habituales, un 9.8% evoluciono a neumonía y el 1.5% manifestó un evento vascular cerebral.

Un número de pacientes menor que fueron tratados con ivermectina (9.6% vs 45%) presentaron dificultad respiratoria (2.6% vs 15.8%), o requirieron manejo con antibiótico (15.7% vs 60.2%), o cuidados en terapia intensiva (0.9% vs 8.3%). Este estudio demuestra que la ivermectina es segura en pacientes COVID-19 y eficiente para el aclaramiento rápido de SARS-CoV-2 de hisopados nasales (media 4 días) más corto que los pacientes que solo recibieron tratamiento estándar (15 días). (Khan et al., 2020)

Se realizó una búsqueda sobre los efectos antivirales de la ivermectina llevada a cabo por Heidary F y cols. En donde múltiples estudios reportan como hallazgo principal los efectos antivirales de la ivermectina en virus RNA, con lo que se llegó a la conclusión que la ivermectina podría ser un agente antiviral útil. (Heidary et al., 2020)

Así también se han llevado acabo revisiones sistemáticas como el metanálisis por Padhy BM y cols. En el que se incluyeron ensayos aleatorizados controlados y estudios observacionales que reportaban el uso de ivermectina como terapia adicional. En el cual se incluyeron 629 pacientes de 4 estudios quienes contaban con diagnóstico de COVID-19 confirmados por PCR. 397 recibieron ivermectina con tratamiento estándar a dosis variable comparado contra los que no utilizaron ivermectina. Los resultados obtenidos sugirieron una reducción estadísticamente significativa en todas las causas de mortalidad cuando se agregó ivermectina a la terapia usual así como mejoría clínica significativa evaluada por la necesidad de soporte respiratorio. (Padhy et al., 2020)

Morgenstern J y Cols. Realizaron un estudio que tenía como objetivo demostrar los efectos de la ivermectina al disminuir la mortalidad en pacientes con COVID-19 y así también demostrar que este fármaco entorpece el progreso de la enfermedad, reduce el número de pacientes que requieren hospitalización y disminuye el número de muertes en la primera fase de la enfermedad.

En el Centro Medico Punta Cana 3,099 pacientes con COVID-19 recibieron tratamiento con ivermectina, en la primera evaluación 2,706 pacientes fueron egresados para su manejo de forma ambulatoria es decir un 87. 3%, de estos el 99.3% (2,688 pacientes) no requirieron ser hospitalizados; 16 pacientes (0.59%) fueron hospitalizados, 2 (0.08%) pacientes requirieron hospitalización en UCI y 1 falleció (0.04%). El 99.3% de los pacientes ambulatorios tratados con ivermectina, el establecimiento de tratamiento fue efectivo en estadios tempranos de la

enfermedad (promedio 3.6 días de inicio de síntomas) y la infección no progresó.(Morgenstern et al., 2020)

Así también se hace mención de la eficacia de la ivermectina en el periodo febril en COVID-19 según Afsar NA y cols. En el cual evaluaron los efectos de ivermectina en la duración de la enfermedad febril y resultados de la enfermedad en la infección leve a moderada por COVID-19, concluyendo que el uso de este fármaco se asocia con una menor duración de la enfermedad febril en escenarios ambulatorios, promoviendo una recuperación temprana de la infección por COVID-19, especialmente cuando se inicia de forma temprana en el curso de la enfermedad reduciendo la carga directa en instalaciones sanitarias y la prevención de altos costos de gestión en un entorno comunitario. (N et al., 2020)

Actualmente en la Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México actualizada el 2 agosto del 2021, no incluyen en su esquema farmacológico el uso de la ivermectina, instaurando el manejo con los siguientes fármacos:

- Remdesivir.
- Tocilizumab
- Heparina no fraccionada/enoxaparina.
- Dexametasona u otros corticosteroides.

Estos fármacos representan la perspectiva de todas las instituciones públicas del sector salud, a la cual se llegó después de una evaluación cuidadosa de la evidencia científica disponible. Se recomienda su uso en base al juicio clínico de cada profesional de la salud.

#### IV. HIPÓTESIS

Ho: El número de días con síntomas de los pacientes con enfermedad por Covid-19 que recibieron tratamiento con ivermectina es igual o menor 4 y el número de días con síntomas de los de pacientes que no recibieron tratamiento con ivermectina es igual o menor a 14.

Ha: El número de días con síntomas de los pacientes con enfermedad por Covid-19 que recibieron tratamiento con ivermectina es mayor 4 y el número de días con síntomas de los de pacientes que no recibieron tratamiento con ivermectina es mayor a 14.

Ho: El porcentaje de pacientes con enfermedad por Covid-19 que requirieron hospitalización y que recibieron tratamiento con ivermectina es igual o menor al 13% y el porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización y que no recibieron tratamiento con ivermectina es igual o menor al 50%.

Ha: El porcentaje de pacientes con enfermedad por Covid-19 que requirieron hospitalización y que recibieron tratamiento con ivermectina es mayor al 13 % y el porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización y que no recibieron tratamiento con Ivermectina es mayor al 50%.

Ho: El porcentaje de pacientes con enfermedad por Covid-19 que fallecieron y que recibieron tratamiento con ivermectina es menor o igual al 1.2% y el porcentaje de pacientes que fallecieron y que no recibieron tratamiento con ivermectina es menor o igual al 50%.

Ha: El porcentaje de pacientes con enfermedad por Covid-19 que fallecieron y que recibieron tratamiento con ivermectina es mayor al 1.2% y el porcentaje de pacientes que fallecieron y que no recibieron tratamiento con ivermectina es mayor al 50%.

## **V. OBJETIVOS**

### **V.1 Objetivo general**

Determinar la evolución clínica de los pacientes con enfermedad por Covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en una Unidad de Medicina Familiar de la delegación Querétaro.

### **V.2 Objetivos específicos**

V.2.1 Determinar el número de días con sintomatología (aguda) de los pacientes con enfermedad por Covid-19 que recibieron o no tratamiento con ivermectina.

V.2.2 Determinar el porcentaje de los pacientes con enfermedad por Covid-19 que recibieron o no tratamiento con ivermectina y que requirieron hospitalización.

V.2.3 Determinar el porcentaje de los pacientes con enfermedad por Covid-19 que recibieron o no tratamiento con ivermectina y que fallecieron.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **VI.1 Tipo de investigación**

Se realizó un estudio transversal analítico en todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Covid-19, confirmado por PCR o por prueba rápida, que acudieron a los módulos de atención respiratoria de la Unidad Médica Familiar (UMF) No. 9, de abril de 2020 a junio de 2021.

### **VI.2 Población o unidad de análisis**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Covid-19, confirmado por PCR o por prueba rápida, que acudieron a los módulos de atención respiratoria de la UMF 9.

### **VI.3 Muestra y tipo de muestra**

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra con la fórmula cuyo objetivo es comparar dos proporciones, con nivel de confianza de 95%, margen de error de 5% y poder de prueba de 80%.  $n = (p_1q_1 + p_2q_2) (k) / (p_1 - p_2)^2$ .

Se trabajó con los valores de la hipótesis del porcentaje de hospitalización, debido a que es el que mayor cantidad de muestra aporta. Calculando con el porcentaje de mortalidad, se quedó en 7 pacientes y con el número de días de síntomas se quedó debajo de 100, por lo tanto, se trabajó con 164 pacientes por grupo.

### **VI.3.1 Criterios de selección**

Se incluyeron los expedientes de pacientes que acudieron a los módulos de atención respiratoria de la UMF 09, mayores de 18 años, sin distinción de sexo, con prueba confirmatoria para COVID-19, PCR o prueba rápida, que se le entregó o no kit de tratamiento con ivermectina.

Se excluyeron los expedientes de pacientes con prueba confirmatoria para Covid-19, que llegaron con enfermedad grave y que requirieron traslado para hospitalización inmediata (ya que no permitiría ver cómo fue la evolución con el tratamiento con ivermectina, debido que es lo que se pretendió identificar a demás que el tratamiento se da de manera ambulatoria), expedientes de pacientes con prueba confirmatoria para Covid-19, que llegaron con enfermedad grave y que fallecieron antes de su traslado, mujeres embarazadas, pacientes multitratados, expedientes de pacientes con información o evolución incompleta.

Se eliminaron expedientes de pacientes que fallecieron antes de las 24 horas de iniciado el tratamiento (durante ese tiempo no es posible valorar efecto del medicamento). Pacientes que abandonaron el tratamiento (aunque es una variable difícil de controlar, porque, aunque el paciente nos diga que, si se lo tomó de manera correcta, puede ser que no, sin embargo, en este tipo de estudios, se tiene que confiar en la información que da el paciente. Ayuda a que el tratamiento es corto y es más fácil tener el apego).

### **VI.3.2 Variables estudiadas**

Las variables que se usaron dentro de este estudio fueron edad, sexo: hombre o mujer; tratamiento con ivermectina o sin tratamiento, paciente que requirió hospitalización o no, paciente que falleció o no, número de días con sintomatología.

### **VI.4 Procedimientos**

Posterior a la autorización por el comité local de investigación, se solicitó permiso mediante oficio firmado por la directora de tesis, a las autoridades correspondientes para realizar la investigación en la Unidad de medicina Familiar No. 09

Una vez que se tuvo acceso a la plataforma de SINOLAVE, se descargó el listado muestral a partir de abril del 2020 hasta marzo 2021, cabe mencionar que en esas fechas no existía algún lineamiento para la prescripción de ivermectina, por lo que todos los pacientes con diagnóstico positivo para COVID-19 se incluyeron en el grupo de no expuestos.

Para seleccionar al grupo expuestos al tratamiento con ivermectina, se tomaron a los pacientes que tuvieron resultado positivo en la plataforma de SINOLAVE y además que fueron atendidos a partir de marzo de 2021, fecha en que se inicia con tratamiento por normativa institucional para todos los pacientes positivos a Covid 19.

Se buscó en el expediente clínico las notas de seguimiento de los pacientes que incluían desde el día 1 hasta el día 10 de la enfermedad y la información fue vaciada en el instrumento de recolección de datos ya establecido para el proyecto, una vez que se alcanzó la muestra establecida se procedió a la captura en la base de datos para posteriormente realizar el análisis estadístico.

#### **VI.4.1 Análisis estadístico**

Se utilizó para el análisis inferencial, prueba de t no pareada para poblaciones independientes y desviación estándar cuando las variables fueron cuantitativas y pruebas variables fueron cualitativas.

#### **VI.4.2 Consideraciones éticas**

En el presente estudio se contempló la reglamentación ética vigente al someterse a un comité de investigación local en salud para su revisión, evaluación y aceptación.

Se tomó en cuenta el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, última reforma publicada en el DOF 02-04-2014. En el Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I, de las Disposiciones Comunes:

-Artículo 13, cita textual “En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar”.

-Artículo 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases y en la base V, cita textual “Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquél, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables”

-Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. En este punto, el paciente fue identificado con un número de folio, solo se tomó su número de seguro social para posteriormente poder buscar sus estudios de laboratorio en el sistema, pero el encriptamiento de los datos fue con números de folio consecutivos. Las encuestas que resultaron de la investigación, fueron resguardadas por cada CCEIS de la UMF involucrada.

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, la investigación actual que se realizó se clasifica en la siguiente categoría:

I. Investigación sin riesgo: ya que se trabajó solamente con los datos reportados en el expediente.

También se tomó en cuenta lo estipulado en la Declaración de Helsinki, última actualización en 2013, se respetó el principio 9 que menciona “en la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Así como el principio 24 que refiere “deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.”

Como parte de los aspectos éticos, la investigación se dio a conocer a las autoridades delegacionales. No se requiere carta de consentimiento informado.

Los datos recabados en la encuesta de recolección de datos, fueron encriptados para su manejo a través de números de folios, respetando la confidencialidad del nombre del paciente. Las encuestas en físico, serán resguardadas en la Coordinación de Educación de Unidad durante 5 años.

## VII. RESULTADOS

**Cuadro VII.1 Características sociodemográficas y días de síntomas de los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina.**

Grupo 1: 164 con tratamiento con ivermectina  
 Grupo 2: 164 sin tratamiento con ivermectina  
 n= 328

		TRATAMIENTO IVERMECTINA					
		Sí		No		**t	***p
		Promedio	*DE	Promedio	*DE		
<b>Edad</b>		36.54	11.63	38.5	12.22	1.48	0.138
<b>Días de síntomas</b>		11.43	4	14.48	3.36	7.46	0.001
<b>Sexo</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>		<b>***p</b>
	<b>Hombre</b>	81	49.4	90	54.9		0.320
	<b>Mujer</b>	83	50.6	74	45.1		

\*DE: Prueba de desviación estándar

\*\* t: Prueba de t no pareada

\*\*\*p: Significativa cuando es  $\leq 0.05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo titulado “Evolución de los pacientes con enfermedad por Covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en una unidad de medicina familiar de la delegación Querétaro”

El promedio de edad fue de 36.54 años para los pacientes con tratamiento con ivermectina y de 38.5 años para los pacientes sin tratamiento, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El sexo que predominó para los pacientes con tratamiento con ivermectina fue el femenino con 50.6% y en el grupo sin ivermectina predominaron los hombres con 54.9%, diferencia no significativa. En cuanto a los días de síntomas, en el grupo de tratados con ivermectina el promedio fue de 11.43 y en el grupo no tratados con ivermectina fue de 14.48, resultado estadísticamente significativo ( $p=0.001$ ).

**Cuadro VII.2 Resumen de la frecuencia de síntomas en los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina (parte I)**

n= 328

Grupo 1: 164 con tratamiento con ivermectina

Grupo 2: 164 sin tratamiento con ivermectina

		<b>TRATAMIENTO IVERMECTINA</b>				<b>*p</b>
		<b>Sí</b>		<b>No</b>		
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Fiebre</b>	Sí	87	53	84	51.20	0.741
	No	77	47	80	48.80	
<b>Cefalea</b>	Sí	103	62.80	138	84.10	0.001
	No	61	37.20	26	15.90	
<b>Tos</b>	Sí	103	62.80	114	69.50	0.193
	No	61	37.20	50	30.50	
<b>Odinofagia</b>	Sí	72	44.20	86	52.40	0.132
	No	91	55.80	78	47.60	

\*p: Significativa cuando es  $\leq 0.05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo titulado “Evolución de los pacientes con enfermedad por Covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en una unidad de medicina familiar de la delegación Querétaro”

La fiebre se presentó en un 53% de los pacientes que fueron expuestos a la ivermectina, mientras que un 51% de los que no fueron expuestos a ivermectina experimentaron este síntoma, sin diferencia significativa. La cefalea fue uno de los

síntomas que presentaron diferencia significativa con una  $p=0.001$  ya que de los pacientes tratados con ivermectina un 62.80% manifestaron este síntoma, mientras que un 84.10% de los que no fueron tratados con ivermectina lo presentaron. La tos en pacientes con ivermectina se presentó en un 62.80%, en el grupo contrario se presentó con un 69.5%, la diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la odinofagia el 44% de paciente en tratamiento con ivermectina la presentaron, así como en el grupo no expuesto el 52.40%, sin una diferencia estadísticamente significativa.

**Cuadro VII.3 Resumen de frecuencia de síntomas de los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina (parte II)**

n= 328

Grupo 1: 164 con tratamiento con ivermectina

Grupo 2: 164 sin tratamiento con ivermectina

		<b>TRATAMIENTO IVERMECTINA</b>				<b>*p</b>
		<b>Sí</b>		<b>No</b>		
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Rinorrea</b>	Sí	61	37.20	64	39.00	0.733
	No	103	62.80	100	61.00	
<b>Conjuntivitis</b>	Sí	8	4.90	5	3.00	0.391
	No	156	95.10	159	97	
<b>Mialgias</b>	Sí	106	64.60	98	59.80	0.364
	No	58	35.40	66	40.30	
<b>Artralgias</b>	Sí	96	58.50	80	48.80	0.072
	No	68	41.50	84	51.20	

\*p: Significativa cuando es  $\leq 0.05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo titulado “Evolución de los pacientes con enfermedad por Covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en una unidad de medicina familiar de la delegación Querétaro”

La rinorrea se presentó en un 37.20% de los pacientes expuestos a la ivermectina y en un 39% de los que no fueron expuestos a ivermectina, diferencia no significativa. La conjuntivitis se presentó en un 4.90% de pacientes con ivermectina, mientras que un 3% de los que no tomaron ivermectina lo presentaron.

Diferencia no significativa. Mialgia en pacientes con ivermectina se presentó en un 64.60%, en el grupo contrario se presentó con un 59.8%, la diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto a las artralgias el 58.50% de paciente en tratamiento con ivermectina la presentaron, así como en el grupo no expuesto el 48.80%, sin una diferencia estadísticamente significativa.

**Cuadro VII.4 Resumen de frecuencia de síntomas de los pacientes con y sin tratamiento con ivermectina (parte III)**

n= 328

Grupo 1: 164 con tratamiento con ivermectina

Grupo 2: 164 sin tratamiento con ivermectina

<b>TRATAMIENTO IVERMECTINA</b>						
		<b>Sí</b>		<b>No</b>		<b>*p</b>
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Anosmia</b>	Sí	49	29.90	53	32.30	0.632
	No	115	70.10	111	67.70	
<b>Disgeusia</b>	Sí	48	29.30	48	29.30	1.003
	No	116	70.70	116	70.70	
<b>Disnea</b>	Sí	12	7.30	31	18.90	0.001
	No	152	92.70	133	81.10	

\*p: Significativa cuando es  $\leq 0.05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo titulado “Evolución de los pacientes con enfermedad por Covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en una unidad de medicina familiar de la delegación Querétaro”

La anosmia se presentó en un 29.90% de los pacientes tratados a la ivermectina y en 32.30% de los que no fueron tratados, diferencia no significativa. La disgeusia se presentó en un 29.30% de pacientes con ivermectina, mientras que los que no tomaron en un 29.30%, diferencia no significativa. La disnea en pacientes con ivermectina se presentó en un 7.30%, mientras que en el grupo contrario se presentó con un 18.90%, la diferencia fue estadísticamente significativa con una  $p=0.001$ .

**Cuadro VII.5 Evolución clínica y resultados finales de los pacientes con SARS-CoV 2 que recibieron o no ivermectina.**

n= 328

Grupo 1: 164 con tratamiento con ivermectina

Grupo 2: 164 sin tratamiento con ivermectina

	<b>TRATAMIENTO IVERMECTINA</b>					<b>*p</b>
	<b>Sí</b>		<b>No</b>			
	<b>Porcentaj</b>		<b>Porcentaj</b>			
	<b>Frecuencia</b>	<b>e</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>e</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
Hospitalizados	Sí	8	4.90	17	10.40	0.060
	No	156	95.10	147	89.6	
Falleció	Sí	2	1.20	4	2.40	0.412
	No	162	98.80	160	97.60	

\*p: Significativa cuando es  $\leq 0.05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos del protocolo titulado “Evolución de los pacientes con enfermedad por Covid-19 con y sin tratamiento con ivermectina en una unidad de medicina familiar de la delegación Querétaro”

La frecuencia con la que fueron hospitalizados los pacientes expuestos a la ivermectina fue del 4.90%, en el grupo de los no expuestos la frecuencia fue del 10.40%, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de fallecidos para el grupo de pacientes expuesto a la ivermectina fue del 1.20%, mientras que en el no expuesto fue del 2.40%, no estadísticamente significativo.

## VIII. DISCUSIÓN

La enfermedad pandémica por coronavirus 19, se propagó rápidamente en todo el mundo causando repercusiones variables en la salud. Un tratamiento eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes con SARS CoV-2 fue necesario, aunque durante la pandemia surgieron múltiples fármacos con potencial antiviral, utilizados como tratamiento alternativo, todos manifestaban mejoría parcial y pronósticos inciertos.

Uno de ellos, aunque no era utilizado como antiviral, sino como antihelmíntico es la ivermectina, el cual suscito un enorme interés para el tratamiento de COVID-19, ya que por su mecanismo de acción dio lugar a su uso generalizado e indiscriminado, pero sin suficiente evidencia clínica publicada para sustentar la utilidad en pacientes con COVID-19, por esto último en el presente estudio se analizó el pronóstico de paciente con SARS CoV-2.

Según la OMS es un medicamento que tiene un largo historial de seguridad clínica en humanos, generalmente es bien tolerada, sin indicación de toxicidad asociada al SNC para dosis de hasta 10 veces la dosis más alta.

Durante la realización de este proyecto se pone evidencia lo mencionado por (Becerra et al., 2020) quien en su publicación reporta que el promedio de edad más afectado fue el de 44.7 años, caso contrario con este estudio en donde la prevalencia fue de 37.6 años de edad, el grupo de edad más afectado oscila entre 24 a 42 años, lo anterior puede deberse a que la enfermedad suele tener más impacto en estas personas debido a que el sistema inmunológico se va deteriorando con el tiempo.

En el presente estudio se observó que la prevalencia en hombres y mujeres es similar (51.8% vs 48.2%), porcentajes que son congruentes a los comentados por (Castellanos et al., 2020), quien reporta que la proporción de hombres y mujeres contagiados es similar (47.4% vs 52.6%); lo anterior se debe a que los hombres

recurren en menor medida a los servicios de salud y solo acuden en situaciones de urgencia o complicaciones de alguna enfermedad base, según la OMS, 2019 los hombres tienen más probabilidades de fallecer por enfermedades no transmisibles prevenibles y tratables. Sin bien se tratan de variables biológicas, también están vinculadas a las características de los contextos sociales.

La presentación clínica del SARS-Cov 2 en etapas iniciales era variable pese a ello se manifestaban en mayor frecuencia unos respecto a otros, en este estudio denoto mayor frecuencia de presentación la cefalea (con ivermectina 62.8% vs 84.1% sin ivermectina), seguido por tos (con ivermectina 62.8% vs 69.5% sin ivermectina) y fiebre (con ivermectina 53% vs 51% sin ivermectina).

Dos de los síntomas más frecuentes encontrados en estudio son similares a los encontrados en el estudio realizado por (Guan et al., 2020) en donde estuvo presente la tos (67.8%), el segundo síntoma más común fue la fiebre 43.8%; la similitud en la presentación clínica podría deberse a que en esos momentos los síntomas anteriormente descritos formaban parte de los criterios para caso probable para COVID-19.

(Khan et al., 2020) en su estudio demostró que la ivermectina es segura en pacientes COVID-19 y eficiente para el aclaramiento rápido de SARS-CoV-2 (media 4 días) más corto que los pacientes que solo recibieron tratamiento estándar (15 días), hallazgos que coinciden con lo encontrado en el presente estudio en donde se observó que los pacientes con ivermectina presentaron un promedio de recuperación de 11.43 días mientras que en los pacientes con no ivermectina se prolongó el promedio a 14.48 días.

Esto podría deberse al mecanismo de acción de la ivermectina tal y como lo describe (Pareja et al., 2020) al inhibir la interacción entre la proteína viral y el heterodímero de importina  $\alpha/\beta$ 1, lo que provoca la inhibición de la replicación del virus SARS Cov-2 por lo que se acortaría el tiempo de recuperación de los pacientes.

La evolución clínica del paciente con SARS Cov-2 se resumía a dos rubros, mejoría u hospitalización y en el peor de los casos muerte, (Gorial et al., 2020) en su estudio demuestra la eficacia de la ivermectina en la evolución clínica de los pacientes, de un total de 87 pacientes infectados (16 con ivermectina vs 71 sin ivermectina), los que recibieron ivermectina ninguno fue hospitalizado, mientras que el grupo control 2 pacientes murieron.

(Morgenstern et al., 2020), demostró la reducción de la mortalidad y progresión de la enfermedad. 3099 recibieron tratamiento con ivermectina, 2,706 pacientes fueron egresados para manejo ambulatorio (87.3%) luego de la primera evaluación. 2,688 casos (99.3%) de 2,706 que siguieron tratamiento ambulatorio no regresaron para hospitalización; 16 pacientes (0.59%) fueron hospitalizados; 2 (0.08%) pacientes requirieron hospitalización en UCI y 1 (0.04%) murió.

En el presente estudio a comparación de los antes suscitados la muestra fue equitativa para ambos grupos, 164 fueron tratados con ivermectina, mientras 164 pacientes no lo fueron, de los cuales 8 (4.90%) pacientes tratados con ivermectina fueron hospitalizados y 2 fallecieron, mientras que en los que no fueron tratados con ivermectina 17 (10.40%) pacientes fueron hospitalizados y 4 fallecieron

Todos estos elementos previamente mencionados y la base de información de donde se obtuvieron estos datos, le da veracidad y un sustento científico para compartir los resultados obtenidos con la comunidad científica que aún se mantienen en la lucha para poder encontrar un fármaco seguro que ofrezca ser eficaz contra el SARS COV-2.

Para la realización de este estudio se utilizó la información del expediente clínico electrónico, en total se evaluaron 6 variables para ello se trabajó con las notas médicas en las cuales se buscó intencionadamente la fecha de inicio de síntomas desde la primera valoración médica y confirmación con prueba rápida, la manifestación clínica inicial, la asignación de tratamiento, duración de síntomas y la evolución clínica en base al tratamiento asignado y la última valoración médica.

## IX. CONCLUSIONES

En los pacientes que recibieron tratamiento con ivermectina se observó la reducción de la sintomatología a 11.4 días y los que no recibieron tratamiento fue de 14.4 días, podemos concluir que el uso de ivermectina si reduce los días con síntomas en 2 días, con diferencia estadísticamente significativa. Así también se debe enfatizar que el uso de este fármaco en pacientes con COVID-19 en este estudio demostró tener relación con la reducción en la presentación de cefalea y disnea, síntomas que han sido característicos de esta patología.

De los pacientes que recibieron ivermectina 8 (4.9%) requirieron hospitalización y de los que no recibieron ivermectina 17 (10.4%) pacientes requirieron hospitalización, sin diferencia estadísticamente significativa.

De los pacientes que recibieron ivermectina 2 (1.2%) fallecieron y de los que no recibieron ivermectina 4 (2.4%) fallecieron, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

## X. PROPUESTAS

Se propone continuar con la investigación de fármacos que ofrezcan ser eficaces y eficientes, así como seguros para el tratamiento contra SARS Cov-2, como es el caso actualmente de PAXLOVID es cual está siendo implementado en el tratamiento.

Se propone realizar estudios como cohorte sobre la ivermectina y la duración de los síntomas en pacientes infectados por SARS Cov-2, ya que sería relevante y causaría un impacto positivo en la evolución clínica del paciente, los resultados que se obtuvieron en este y otros estudios han denotado como hallazgo ese efecto en los pacientes con Covid-19 tratados con ivermectina.

Se propone continuar con las medidas de prevención implementadas para evitar el contagio como lo son el uso de cubre bocas, el distanciamiento, el correcto lavado de manos y ante nuevos brotes el confinamiento respectivo para evitar la disipación de la enfermedad, ya que si bien se sabe las medidas preventivas han mostrado ser acciones que han tenido resultados positivos en esta pandemia.

Se propone implementar campañas de información hacia la población en general para enfatizar la importancia de acudir a las campañas o módulos de vacunación para Covid-19, pues si bien no evita el contagio, pero si previene la evolución a un estado crítico de la enfermedad, además aún existe un número significativo de personas que siguen creyendo que el aplicarse la vacuna en una sola ocasión los protegerá contra el virus.

Se propone concientizar al paciente sobre el uso de ivermectina que debe ser prescrito por un médico de acuerdo al contexto ya que este es de venta libre al público.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

- Alejandro García, A., G. F. Pavón Romero, L. E. Carreto Binaghi, J. Bandera Anzaldo, and I. Alvarado Amador. 2020. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev. Latinoam. Infectología Pediátrica*. 33:5–9. doi:10.35366/96667.
- Caly, L., J. D. Druce, M. G. Catton, D. A. Jans, and K. M. Wagstaff. 2020. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 178:3–6. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- Caly, L., J. D. Drucea, M. G. Cattona, D. A. Jansb, and K. M. Magstaffb. 2013. El fármaco Ivermectina aprobado por la FDA inhibe la replicación de SARS- CoV-2 in Vitro. *J. Chem. Inf. Model.* 53:1689–1699.
- Castañeda-Marín, E., A. Gonzalez-Gonzalez, R. Grau-Bocanegra, J. Caballero-Alvarado, E. Castañeda-Marín, A. Gonzalez-Gonzalez, R. Grau-Bocanegra, and J. Caballero-Alvarado. 2020. Uso de ivermectina en pacientes con la COVID-19: Una revision narrativa. *Rev. del Cuerpo Médico Hosp. Nac. Almanzor Aguinaga Asenjo*. 13:440–445. doi:10.35434/RCMHNAAA.2020.134.780. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2227-47312020000400440&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312020000400440&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Castellanos-Torres, E., J. Tomás Mateos, and E. Chilet-Rosell. 2020. COVID-19 from a gender perspective. *Gac. Sanit.* 34:419–421. doi:10.1016/j.gaceta.2020.04.007.
- Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19). 28 de febrero Actualización Epidemiológica Nuevo coronavirus (COVID-19). Available from: <https://bit.ly/3b4RHwy>
- Comunicado tecnico diario Covid-19 2021. Disponible: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/637312/Comunicado\\_Tecnico\\_Diario\\_COVID-19\\_2021.05.13.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/637312/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.05.13.pdf)

Cowling, B. J., F. Li, G. M. Leung, X. He, E. H. Y. Lau, P. Wu, X. Deng, J. Wang, X. Hao, Y. C. Lau, J. Y. Wong, Y. Guan, X. Tan, X. Mo, Y. Chen, B. Liao, W. Chen, F. Hu, Q. Zhang, M. Zhong, Y. Wu, L. Zhao, F. Zhang, and G. M. Leung. Brief Communication Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat. Med.* doi:10.1038/s41591-020-0869-5. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

Cui, L., H. Wang, Y. Ji, J. Yang, S. Xu, X. Huang, Z. Wang, L. Qin, P. Tien, X. Zhou, D. Guo, and Y. Chen. 2015. The Nucleocapsid Protein of Coronaviruses Acts as a Viral Suppressor of RNA Silencing in Mammalian Cells. *J. Virol.* 89:9029–9043. doi:10.1128/jvi.01331-15.

Dhama, K., S. Khan, R. Tiwari, S. Sircar, S. Bhat, Y. S. Malik, K. P. Singh, W. Chaicumpa, D. K. Bonilla-Aldana, and A. J. Rodriguez-Morales. 2020. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clin. Microbiol. Rev.* 33:1–48. doi:10.1128/CMR.00028-20.

eEML - Electronic Essential Medicines List. Available from: <https://list.essentialmeds.org/medicines/58>

García-álvarez, J. L., and J. L. García-Vigil. 2020. Guidelines for clinical management of sars-cov-2 infection. *Gac. Med. Mex.* 156:586–594. doi:10.24875/GMM.20000317.

Gorial, Faiq I, S. Mashhadani, H. M. Sayaly, B. D. Dakhil, M. M. AlMashhadani, A. M. Aljabory, H. M. Abbas, M. Ghanim, and J. I. Rasheed. 2020. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). medRxiv. 2020.07.07.20145979. doi:10.1101/2020.07.07.20145979. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20145979v1>

Gorial, Faiq I., S. Mashhadani, H. M. Sayaly, B. D. Dakhil, M. M. AlMashhadani, A. M. Aljabory, H. M. Abbas, M. Ghanim, and J. I. Rasheed. 2020. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv. doi:10.1101/2020.07.07.20145979.

Guan, W., Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D. S. C. Hui, B. Du, L. Li, G. Zeng, K.-Y. Yuen, R. Chen, C. Tang, T. Wang, P. Chen, J. Xiang, S. Li, Jin-

lin Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Ya-hua Hu, P. Peng, Jian-ming Wang, J. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. Zheng, S. Qiu, J. Luo, C. Ye, S. Zhu, and N. Zhong. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382:1708–1720. doi:10.1056/nejmoa2002032.

Guo, W., M. Li, Y. Dong, H. Zhou, Z. Zhang, C. Tian, R. Qin, H. Wang, Y. Shen, K. Du, L. Zhao, H. Fan, S. Luo, and D. Hu. 2020. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 36:1–9. doi:10.1002/dmrr.3319.

Guo, Y. R., Q. D. Cao, Z. S. Hong, Y. Y. Tan, S. D. Chen, H. J. Jin, K. Sen Tan, D. Y. Wang, and Y. Yan. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Mil. Med. Res.* 7:1–10. doi:10.1186/s40779-020-00240-0. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>

Guzzo, C. A., C. I. Furtek, A. G. Porras, C. Chen, R. Tipping, C. M. Clineschmidt, D. G. Sciberras, J. Y. K. Hsieh, and K. C. Lasseter. 2002. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 42:1122–1133. doi:10.1177/009127002401382731.

Heidary, F., and R. Gharebaghi. 2020. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J. Antibiot. (Tokyo).* 73:593–602. doi:10.1038/s41429-020-0336-z.

Interinstitucional., C. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Gob. México. 1–67.

Jawetz, Melnick, & A. M. 2016. *Microbiologia Medica.*

Khan, Md Saiful Islam, Md Sakirul Islam Khan, C. R. Debnath, P. N. Nath, M. Al Mahtab, H. Nabeka, S. Matsuda, and S. M. F. Akbar. 2020. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Arch. Bronconeumol.* 56:828–830. doi:10.1016/j.arbres.2020.08.007.

LINEAMIENTO ESTANDARIZADO PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y POR LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA VIRAL. ABRIL DE 2020.

LINEAMIENTO ESTANDARIZADO PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y POR LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA VIRAL Enero de 2021.

López Pérez, G. T., M. de L. P. Ramírez Sandoval, and M. S. Torres Altamirano. 2020. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia, Asma e Inmunol. Pediátricas*. 29:5–15. doi:10.35366/93321.

Lourdes del Carmen Rodríguez Rodríguez, D., and D. Virginia Núñez Luna. Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID (Covid 19) Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID (Covid 19) Pathophysiology and Clinical Manifestations SARS COVID (Covid 19).

Mascolo, A., C. Scavone, C. Rafaniello, C. Ferrajolo, G. Racagni, L. Berrino, G. Paolisso, F. Rossi, and A. Capuano. 2020. Renin-angiotensin system and coronavirus disease 2019: A narrative review. *Front. Cardiovasc. Med*. 7. doi:10.3389/fcvm.2020.00143.

MOH. 2021. (COVID 19) Disease interactive dashboard. 13 Febr. 1–30. Available from: <https://covid19.cdc.gov.sa/ar/daily-updates-ar/>

Morgenstern, J., J. N. Redondo, A. De León, J. M. Canela, N. Torres, J. Tavares, M. Minaya, Ó. López, A. M. Plácido, A. Castillo, R. P. Cruz, Y. Merette, M. Toribio, J. A. Francisco, and S. Roca. 2020. The use of compassionate Ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from may 1 to august 10, 2020. *medRxiv*. 2020.10.29.20222505. doi:10.1101/2020.10.29.20222505. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222505v1>

N, A., G. MI, A. M, M. MS, P. MY, and I. K. 2020. Ivermectin Use Associated with Reduced Duration of COVID-19 Febrile Illness in a Community Setting. *SSRN Electron. J*. doi:10.2139/SSRN.3734478. Available from: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR260234>

Navarro, M., D. Camprubí, A. Requena-Méndez, D. Buonfrate, G. Giorli, J. Kamgno, J. Gardon, M. Boussinesq, J. Mu ~ Noz, and A. Krolewiecki. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. doi:10.1093/jac/dkz524. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/75/4/827/5710696>

Organización Mundial de la Salud. 2020. Manejo clínico de la COVID-19. Organ. Mund. la Salud. 1–68. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>

Organización Panamericana de la Salud PAHO. 2021. COVID-19 Region of the Americas Update. 1–6. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/paho-covid-19-daily-update-7-april-2021>

Padhy, B. M., R. Ranjan Mohanty, S. Das, and B. Ranjan Meher. 2020. Therapeutic potential of ivermectin as add-on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 23:462–469. Available from: [www.cspsCanada.org](http://www.cspsCanada.org)

A. Pareja Cruz, and J. C. Luque Espino. 2020. Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19. *Horiz. Médico.* 21:e1331. doi:10.24265/horizmed.2021.v21n1.10.

Ramiro-mendoza, M. S. 2020. Epidemiología del SARS-CoV-2 *Epidemiology SARS-CoV-2.* 41:8–14.

Ramón, M., P. Abreu, J. Jesús Gómez Tejeda, R. Alejandro, and D. Guach. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* Clinical-epidemiological characteristics of COVID-19. Available from: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>

De Revisión, A., I. Lozada-Requena, and N. Ponce. COVID-19: RESPUESTA INMUNE Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS. doi:10.17843/rpmesp.2020.372.5490. Available from: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>

- Rozas, B. A., J. V. Urra, and J. G. Garzón. 2020. Pathogenic, clinical and diagnostic characteristics of the SARS-CoV-2 pandemic. *Rev. Chil. Infectol.* 37:265–275. doi:10.4067/s0716-10182020000300265. Available from: [www.revinf.cl](http://www.revinf.cl)
- Sáenz Morales, O. A., A. M. Rubio, N. Yomayusa, N. Gamba, and M. Garay Fernández. 2020. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colomb. Cuid. Intensivo.* doi:10.1016/j.acci.2020.10.007.
- Salgado, S., A. Maiso, and F. G. Torralba. 2020. Epidemiología y fisiopatología de la COVID-19. 246–250.
- WHO. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. WHO. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Zangrillo, A., L. Beretta, P. Silvani, S. Colombo, A. M. Scandroglio, A. Dell’acqua, E. Fominskiy, G. Landoni, G. Monti, M. L. Azzolini, F. Monaco, A. Oriani, A. Belletti, M. Sartorelli, O. Pallanch, O. Saleh, C. Sartini, P. Nardelli, G. Lombardi, F. Morselli, T. Scquizzato, A. Frontera, A. Ruggeri, R. Scotti, A. Assanelli, L. Dagna, P. Rovere-Querini, A. Castagna, P. Scarpellini, D. Di Napoli, A. Ambrosio, F. Ciceri, and M. Tresoldi. 2020. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: Facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit. Care Resusc.* 22:91–94.

## XII. ANEXOS

### XII.1 Hoja de recolección de datos

FOLIO

#### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROTOCOLO  
TITULADO  
“EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 CON  
Y SIN TRATAMIENTO CON IVERMECTINA EN UNA UNIDAD DE MEDICINA  
FAMILIAR DE LA DELEGACIÓN QUERÉTARO”**

Edad: _____	Sexo: 1. Masculino 2. Femenino	Tratamiento con ivermectina 1. Si 2. No	Se manejó de manera ambulatoria 1. Si 2. No
Requirió hospitalización 1. Si 2. No	Falleció 1. Si 2. No	Número de días con síntomas Fiebre_____ Cefalea_____ Tos_____ Odinofagia____ Rinorrea_____ Conjuntivitis_____ Mialgias_____ Artralgias_____ Anosmia_____ Disgeusia_____	

## XII.3 Carta de consentimiento informado.



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PAAEA PATICIPIACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACION

Nombre del estudio: EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 CON Y SIN TRATAMIENTO CON IVERMECTINA EN UNA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR DE LA DELEGACIÓN QUERÉTARO .

Patrocinador externo (si aplica)\*: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha: Santiago de Querétaro, E

Número de registro: \_\_\_\_\_

Justificación y objetivo del estudio: Señor director, el objetivo de conocer si es diferente la evolución de los pacientes en tratamiento con Ivermectina, nos hemos permitido realizar este trabajo de investigación, ya que a partir de marzo del 2021, se inicia con el tratamiento institucional.

Procedimientos Solo se realiza a revisión de expedientes

Posibles riesgos y molestias Ninguno

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: se le dará a conocer los resultados de este estudio en la presentación de las tesis de los residentes.

Información sobre resultados y alternativas: se le harán saber los resultados que se obtengan

Participación o retiro: No aplica. Ya que se trabajará con expedientes

Privacidad y confidencialidad: se mantendrá la confidencialidad de los resultados en todo momento. Así como las encuestas serán resguardadas en la coordinación de Educación de la Unidad.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autorizo

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): \_\_\_\_\_

Beneficios al término del estudio: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dra. Leticia Blanco Castillo CCEIS. 4421276140 [leticia.blanco@imss.gob.mx](mailto:leticia.blanco@imss.gob.mx)

Colaboradores: Dr. Iván Moreno Domínguez Residentes de Medicina Familiar con sede en la UMF 09

Miguel Ángel Hernández García Médico Epidemiólogo Supervisor Matricula: 991413730 Correo: [miguel.hernandezga@imss.gob.mx](mailto:miguel.hernandezga@imss.gob.mx) Teléfono: 4421149394

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación localizado en la Coordinación Clínica de Educación e Investigación en salud del Hospital General Regional No. 1, ubicado en Avenida 5 de febrero 102, colonia Centro, CP. 76000, Querétaro, Qro., de lunes a viernes de 8 a 16 hrs, al teléfono 4422112337 en el mismo horario o al correo electrónico [comiteticainvestigacionhgr1qro@gmail.com](mailto:comiteticainvestigacionhgr1qro@gmail.com).

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

\* En caso de contar con patrocinio externo, el protocolo deberá ser evaluado por la Comisión Nacional de Investigación Científica.

Clave: 2810-009-01

**NO APLICA**