



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
DE ZUMPANGO**

TRABAJO TERMINAL

**“EVALUACIÓN DEL USO DE FAVIPIRAVIR COMO TRATAMIENTO PARA DISMINUIR EL
PUNTAJE DE SEVERIDAD RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON COVID-19 LEVE EN
COMPARACIÓN CON PACIENTES BAJO TRATAMIENTO ESTÁNDAR”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

BRENDA YURISADAY HERNÁNDEZ CARMONA

M.C. ESP. TANIA ISABEL VALDIN OROZCO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

DR. EN C. B. SAUL GONZALEZ GUZMAN
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACION DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

"EVALUACIÓN DEL USO DE FAVIPRAVIR COMO TRATAMIENTO PARA DISMINUIR EL PUNTAJE DE SEVERIDAD RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON COVID-19 LEVE EN COMPARACIÓN CON PACIENTES BAJO TRATAMIENTO ESTÁNDAR"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

BRENDA YURISADAY HERNÁNDEZ CARMONA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DRA. EN PSIC. REBECA MARIA ELENA GUZMÁN SALDAÑA
DIRECTORA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO

M.C. ESP. Y SUB ESP. MARÍA JOSE PECERO HIDALGO
DIRECTORA GENERAL DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO

M.C. ESP. MIGUEL ANGEL PÉREZ GUERRERO
TITULAR UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. EMMANUEL FLORES MARTÍNEZ
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. TANIA ISABEL VALDIN OROZCO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

DR. EN C. B. SAUL GONZALEZ GUZMAN
CODIRECTOR METODOLÓGICO
DEL TRABAJO TERMINAL



"2022. Año del Quincentenario de Toluca, Capital del Estado de México"

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO
UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Acta de revisión de tesis

En Zumpango de Ocampo Estado de México siendo las 12:00 del día 29 del mes de septiembre del año 2022, se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el titular de la Unidad de Enseñanza e Investigación Del Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, para examinar la tesis titulada:

"Evaluación del uso de Favipiravir como tratamiento para disminuir el puntaje de severidad radiológica, en pacientes con COVID-19 leve en comparación con pacientes bajo tratamiento estándar"

Presentada por (el) / (la) médico residente: Brenda Yurisaday Hernández Carmona

Aspirante a la especialidad de: Medicina Interna

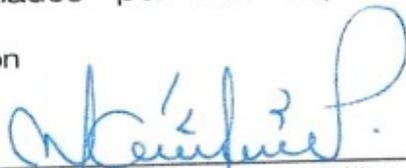
Después del análisis correspondiente los miembros de la Comisión manifiestan su

AUTORIZACIÓN PARA LA IMPRESIÓN DE LA TESIS

En virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

Los miembros de la comisión


M.C.ESP. Miguel Ángel Pérez Guerrero
Titular de la UEI-HRAEZ


Lic. Mariet Jezabel Vargas Téllez
Jefe de Área de Posgrado


Dra. en CQ. Isabel Marlen Rodríguez Cruz
Investigador Colaborador


Dr. en C. Saúl González Guzmán
Líder de Investigación y SNI-1


M.C.E. Tania Isabel Valdín Orozco
Director de Tesis

"2022. Año del Quincentenario de Toluca, Capital del Estado de México"

Estimado: MC Brenda Yurisaday Hernández Carmona

PRESENTE.

Por este medio le informo que el protocolo presentado por Usted, cuyo título es:

"Evaluación del uso del Favipiravir como tratamiento para disminuir el puntaje de severidad radiológica en pacientes con covid-19 leve en comparación con pacientes con tratamiento estándar"

Fue sometido a revisión por el Comité de Investigación en la primera sesión Extraordinaria con fecha 23 de junio de 2022 y de acuerdo a las recomendaciones de sus integrantes, se emite el dictamen de:

APROBADO

Quedando registrado con el número: CI/HRAEZ/2022/06

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. en CQB Saúl González Guzmán

*Presidente del comité de investigación del
Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango*

"2022 Año del Quincentenario de Toluca, Capital del Estado de México".

Zumpango, Estado de México, a 13 de octubre del 2022

Asunto: DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACION

M.C Brenda Yurisaday Hernández Corona
Residente de 4to año de Medicina Interna

P R E S E N T E

Por este medio y en seguimiento a su solicitud de revisión del protocolo de investigación, por parte del Comité de Ética en Investigación, titulado: "EVALUACIÓN DEL USO DE FAVIPRAVIR COMO TRATAMIENTO PARA DISMINUIR EL PUNTAJE DE SEVERIDAD RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON COVID-19 LEVE EN COMPARACIÓN CON PACIENTES BAJO TRATAMIENTO ESTANDAR", hago de su conocimiento que después de someterlo a sesión del Comité de Ética en Investigación de esta unidad hospitalaria se ha dictaminado como:

A P R O B A D O

Para su desarrollo, registrado con el número: CEI/HRAEZ/2022/15

Le expreso mi más sincera felicitación por este hecho, deseándole el mayor de los éxitos. Recuerde reportar de manera bimestral a este Comité los avances en el desarrollo del protocolo, así como el reporte en menos de 24 horas de cualquier evento adverso, evento centinela o cambios a querer realizar en el protocolo.

Sin otro particular quedo a sus órdenes.

Atentamente



Dr. Humberto Rolando Benítez Márquez
Presidente
Comité de Ética en Investigación HRAEZ

DEDICATORIA

A **Joshua J. García Cruz** mi pareja, mi gran aliciente, quien tomó mi mano y caminó a mi lado en todo este trayecto, quien día a día me motivó para ser mejor, con el que compartí mi sueño de crecer y que desde el cielo sé que está orgulloso porque al final llegamos a la meta juntos, este logro es de los dos. Te amo.

A mis padres por su apoyo que hasta el día de hoy es incondicional.

Al doctor Cesar Pedraza Hervert por invitarme a participar en este gran proyecto.

A la doctora Tania I. Valdín Orozco por adoptar y asesorar mi trabajo.

A la doctora Arizai Yolia Landa Juárez por su apoyo y asesoramiento en la parte estadística.



INDICE

Resumen	1
Introducción	3
Antecedentes	4
Marco teórico	4
Justificación	12
Objetivo general y objetivos específicos	12
Planteamiento del problema	13
Hipótesis	13
Material y métodos	17
Resultados	19
Discusión	26
Conclusiones	27
Bibliografía y anexos	29

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es altamente contagiosa siendo la presentación leve la más frecuente hasta en el 81% de los pacientes infectados.

Si bien, no existe un tratamiento que actúe específicamente contra la COVID-19, la terapia con favipiravir podría disminuir la progresión radiológica en pacientes con manifestaciones leves en comparación con el tratamiento estándar.

El objetivo de este estudio fue determinar la disminución en el puntaje de severidad radiológica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 leve en tratamiento con favipiravir.

Es un estudio descriptivo, longitudinal y prolectivo, desarrollado en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, se formaron 2 grupos uno que fue tratado con favipiravir (favipiravir 1800 mg el primer día y 600 mg cada 8 horas los siguientes 6 días) y otro tratado con tratamiento estándar (paracetamol 500 mg cada 8 horas), fueron asignados al azar 40 pacientes quienes presentaron 7 días de iniciados los síntomas por SARS-CoV-2. El resultado evaluado fue la disminución de la progresión radiológica a un mes de seguimiento.

El uso de favipiravir dentro de los primeros días de iniciados los síntomas en pacientes con lesiones evidenciadas por tomografía de tórax disminuyeron la progresión radiológica en un 37.3%, mientras que en el grupo de tratamiento estándar la reducción fue de 42.8%. El puntaje de severidad radiológica en los pacientes del grupo de favipiravir en su mayoría disminuyó, en comparación con los pacientes del grupo de tratamiento estándar cuya tendencia además de disminuir, fue a mantenerse igual. En los casos en los que se evidenció aumento del puntaje al final del seguimiento, los pacientes presentaron comorbilidades tales como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.

Se aplicó una T de Student para el análisis de diferencia entre medias o mediana, se aplicó una ANOVA de 2 vías con Tukey como post hoc para variables cuantitativas de 3 o más grupos.

SUMMARY

Coronavirus disease (COVID-19) is highly contagious, with mild presentation being the most common in up to 81% of infected patients.

Although there is no treatment that specifically acts against COVID-19, therapy with favipiravir may decrease radiological progression in patients with mild manifestations compared to standard treatment.

The aim of this study was to determine the decrease in the radiological severity score in patients diagnosed with mild COVID-19 during treatment with favipiravir.

It is a descriptive, longitudinal and prolective study, developed at the Regional Hospital of High Specialty of Zumpango, formed 2 groups. One that was treated with favipiravir (favipiravir 1800 mg the first day and 600 mg every 8 hours the next 6 days) and another treated with standard treatment (paracetamol 500 mg every 8 hours), were randomly assigned 40 patients who presented 7 days of initiated symptoms by SARS-CoV-2. The result evaluated was a reduction in radiological progression to one month of follow-up.

The use of favipiravir within the first days of initiating symptoms in patients with lesions evidenced by chest tomography decreased radiological progression by 37.3%, while in the standard treatment group the reduction was 42.8%. The radiological severity score in patients in the favipiravir group mostly decreased, compared with patients in the standard treatment group whose tendency, in addition to decreasing, was to remain the same. In cases in which the score increased at the end of follow-up, patients presented comorbidities such as type 2 diabetes mellitus and systemic arterial hypertension.

A Student T was applied for the analysis of differences between means or median, a 2-way ANOVA was applied with Tukey as a post hoc for quantitative variables of 3 or more groups.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa causada por el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2 (SARS-CoV-2) que ha tenido un efecto catastrófico en la demografía mundial. ¹ En la última actualización del 30 de mayo de 2022 se habían reportado a nivel mundial 531,830,036 pacientes positivos y más de 6 millones de muertes en todo el mundo.²

Los coronavirus son virus de ARN de cadena positiva envueltos, con apariencia de corona bajo un microscopio electrónico debido a la presencia de glicoproteínas de punta en la envoltura. La replicación del SARS-CoV-2 en los pulmones puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria.¹ El espectro clínico de la COVID-19 es amplio, y puede ir desde cuadros asintomáticos o gripales leves, hasta neumonías graves.³ El diagnóstico temprano es crucial para controlar la propagación de COVID-19. La detección molecular del ácido nucleico del SARS-CoV-2 es el estándar de oro para el diagnóstico.⁴

El 11 de febrero de 2020 la OMS, anunció que la enfermedad causada por este nuevo CoV era un “COVID-19”, que es el acrónimo de “enfermedad por coronavirus 2019” y que no había agentes terapéuticos aprobados disponibles para los coronavirus. Si bien no existe un tratamiento autorizado, el favipiravir es un antiviral previamente indicado para la influenza y el Ébola, que se ha mostrado prometedor en los primeros ensayos para el tratamiento de COVID-19.^{1, 5}

La mitad de los sobrevivientes de COVID-19 experimentan un síndrome multisistémico a largo plazo caracterizado por dificultad para respirar y cronicidad de los síntomas, particularmente después de la hospitalización, estudios post-mortem han destacado alteraciones parenquimatosas difusas, con daño alveolar, exudación y desarrollo de fibrosis pulmonar.³

El presente trabajo evaluó el uso de Favipiravir como tratamiento para disminuir la progresión radiológica en pacientes con COVID-19 con manifestaciones leves comparándolo con pacientes bajo tratamiento estándar y evitar las posteriores complicaciones pulmonares, tales como fibrosis pulmonar.

ANTECEDENTES

Manabe et al., (2021) reportó que, el inicio temprano del tratamiento con Favipiravir en pacientes con COVID-19 mejoró la eliminación viral en los primeros días de inicio de síntomas.⁶

Ivashchenko et al., (2021) demostraron que en el día 15, las tomografías computarizadas de tórax mejoraron en 90% en pacientes con favipiravir y 80% en pacientes con tratamiento estándar.⁷

Balykova et al., (2021) informaron que las tasas de mejoría de los cambios en la tomografía computarizada de tórax fueron mayores en el grupo de Favipiravir que en el brazo de control con terapia estándar recomendada al día 15, del 38.4% frente al 14.9% respectivamente, recomendando el uso del fármaco en COVID-19 moderado.⁸

Cai et al., (2020) compararon el uso de favipiravir *versus* lopinavir/ritonavir y sugieren que la mejora de la TC de tórax en el día 14 de la enfermedad puede depender de la inhibición del SARS-CoV-2, y que el favipiravir controla la progresión de la enfermedad de COVID-19.⁹

Amin et al., (2022) reportaron que el 44.2% de los pacientes presentaron fibrosis pulmonar posterior a la infección y 2.88 veces más frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁰

Fabbri et al., (2022) demostraron que en más del 90% de los pacientes que sobrevivieron a COVID-19 presentaron cambios inflamatorios observados por tomografía computarizada de tórax, los cuales se redujeron al 44 % a los 3 meses de seguimiento.³

MARCO TEÓRICO

A fines de diciembre de 2019, varios establecimientos de salud en Wuhan, en la provincia de Hubei en China, informaron grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida.¹²

Los coronavirus son virus de ARN de cadena positiva, de la subfamilia *Orthocoronavirinae* de la familia *Coronaviridae*, se clasifica en cuatro géneros Cov: *Alphacoronavirus* (alphaCoV), *Betacoronavirus* (betaCov), *Deltacoronavirus* (deltaCoV) y *Gammacoronavirus* (gammaCoV).¹

El SARS-CoV-2 tiene una forma redonda o elíptica y a menudo pleomórfica, con diámetro aproximado de 60 a 140 nm, es sensible a los rayos ultravioleta y al calor, pareciendo que este virus puede inactivarse a unos 27°C. Por el contrario, puede resistir al frío incluso por debajo de 0°C. Además, estos virus pueden inactivarse eficazmente mediante disolventes lipídicos, incluidos éter (75%), etanol, desinfectante que contiene cloro, ácido peroxiacético y cloroformo, excepto la clorhexidina.¹

En general, las estimaciones sugieren que el 2% de la población, son portadores sanos de un CoV y que estos virus son responsables de entre el 5-10% de las infecciones respiratorias agudas.¹³ Por lo tanto, la secuenciación del genoma completo y el análisis filogenético indicaron que el coronavirus que causa el COVID-19 es un beta coronavirus del mismo subgénero que el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). El Grupo de Estudio *Coronaviridae* (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha propuesto que este virus se designe como Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-COV-2).¹⁴

Forma de transmisión del SARS-CoV-2

Al igual que otros patógenos respiratorios, incluidos la gripe y el rinovirus, se cree que la transmisión se produce a través de gotitas respiratorias (particular > 5-10 µm de diámetro) al toser y estornudar. Se cree que ocurre principalmente por contacto a corta distancia (aproximadamente 6 pies a dos metros), sin embargo, también se puede transmitir a distancias más largas a través de la ruta aérea (mediante la inhalación de partículas que permanecen en el aire a lo largo del tiempo y la distancia). La contagiosidad alcanza su punto máximo alrededor de un día antes de la aparición de los síntomas y disminuye dentro de una semana de la aparición de estos, ya que los niveles de ARN viral de muestras de las vías respiratorias

superiores son los más altos, contribuyendo hasta en un 80% de la transmisión de COVID-19.¹

Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 usa el mismo receptor que el SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). El uso de este receptor implica que puede tener una amplia gama de huéspedes, y la variada eficacia del uso de ECA 2 en diferentes animales puede indicar sus diferentes susceptibilidades a la infección por SARS-CoV-2.

Al unirse a las células epiteliales del tracto respiratorio, el virus comienza a replicarse, migra hacia las vías respiratorias y entra en las células epiteliales alveolares de los pulmones. La rápida replicación puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria. En algunos casos, se produce una reacción que en su conjunto se denomina "tormenta de citocinas", el cual, causa SARS, que es la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19.¹⁵

El efecto es un daño tisular extenso con coagulación disfuncional, (1) mientras que varias citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1 beta (IL-1 β), IL-8, IL-2, interferón gamma, proteína inflamatoria de macrófagos 1A y proteína quimioatrayente de monocitos 1, todos ellos están implicados en la patogenia de la enfermedad, la IL-6 es la que desencadena la mayor respuesta inflamatoria. También se demostró que la unión del SARS-CoV-2 al receptor tipo Toll induce la liberación de pro-IL-1 β que escinde en la IL-1 β madura activa y que medía la inflamación pulmonar, hasta que se presenta la fibrosis.¹⁶

Histopatología pulmonar de la infección por SARS-CoV-2

Los cambios histopatológicos en pacientes con COVID-19 ocurren principalmente en los pulmones. Los análisis histopatológicos mostraron daño alveolar difuso bilateral, el cual se caracteriza por edema de los tabiques alveolares y por la formación de membranas hialinas que revisten los espacios alveolares,

descamación de neumocitos y depósitos de fibrina en los pulmones de pacientes con COVID-19 grave.¹⁵

Manifestaciones clínicas de la enfermedad

En general, los hombres mayores de 60 años con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad respiratoria grave que requiera hospitalización o incluso morir, mientras que la mayoría de los jóvenes y los niños solo tienen enfermedades leves o son asintomáticos.⁴

El espectro clínico de COVID-19 varía desde formas asintomáticas o paucisintomáticas hasta condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y apoyo en una unidad de cuidados intensivos, hasta manifestaciones multiorgánicas y sistémicas en términos de sepsis, choque séptico y síndromes de disfunción de múltiples órganos.¹

Se han dividido las manifestaciones clínicas según su gravedad:

- Enfermedad leve: sin neumonía o neumonía leve; ocurre aproximadamente en el 81% de los casos; los pacientes suelen presentar síntomas de una infección viral del tracto respiratorio superior, que incluyen fiebre, tos no productiva, dolor de garganta, congestión nasal, cefalea, mialgias o malestar general. Suele observarse pérdida del gusto y/o del olfato, diarrea y vómitos.¹
- Enfermedad grave: disnea, frecuencia respiratoria de más de 30/min, saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) menor de 93%, relación PaO₂/FiO₂ menor de 300 y/o infiltrados pulmonares de más del 50% en 24 horas; esto ocurre en el 14% de los casos.
- Enfermedad crítica: insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción multiorgánica, esto ocurre aproximadamente en 5% de los casos.¹⁷

Diagnóstico de COVID-19

El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante detección directa del ARN del SARS-CoV-2 mediante pruebas virales, de las cuales, la más utilizada es el ensayo

de reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), también se puede realizar mediante una prueba de amplificación de ácido nucleico o una prueba de antígeno.

Una prueba RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 generalmente confirma el diagnóstico, sin embargo, se han reportado falsos negativos en muestras tomadas de las vías respiratorias superiores, por lo cual hay indicación de repetir la prueba después de las 24 a 48 horas de la muestra inicial, siempre y cuando exista alta sospecha de infección por SARS-CoV-2.²⁵

Para las muestras de las vías respiratorias inferiores, se debe recolectar esputo y se debe recolectar aspirado traqueal o lavado broncoalveolar en pacientes que están intubados y que de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA por sus siglas en inglés) y la OMS se reservan únicamente para pacientes hospitalizados que tienen una prueba inicial negativa.²⁶

En pacientes con sospecha de COVID-19 que tienen una prueba RT-PCR negativa para SARS-CoV-2, los hallazgos de laboratorio o de imagen pueden respaldar aún más el diagnóstico clínico.

Para los pacientes que presentan 3 o 4 semanas de evolución de la enfermedad y tienen una RT-PCR negativa, la verificación de una prueba serológica puede ser únicamente informativa.²⁷

Las pruebas de antígeno pueden ser alternativas útiles a la RT-PCR, en tales casos, la prueba debe realizarse dentro de los primeros 5 a 7 días de síntomas, aunque las pruebas de antígeno no pueden detectar el virus a niveles tan bajos como la RT-PCR su sensibilidad es mayor en la primera semana de síntomas, cuando la replicación del virus está en su punto más alto.²⁵

Diagnóstico por imagenología pulmonar

La radiografía de tórax es generalmente la prueba de imagen de primera línea en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 debido a su utilidad, disponibilidad y bajo costo, sin embargo, es menos sensible que la tomografía

computarizada de tórax, ya que una de sus limitaciones al igual que la RT-PCR, es la alta tasa de falsos negativos, por lo que la TC de tórax toma un papel importante de manera simultánea con la RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19.²⁸

La tomografía de tórax de alta resolución es una prueba accesible y rápida, se considera la prueba de imagen más sensible para detectar COVID-19, con una sensibilidad descrita del 97%.¹⁹

Se han informado varios hallazgos radiológicos en más del 70% de los casos de COVID-19, incluidas las opacidades en vidrio esmerilado, anomalías bilaterales, compromiso del lóbulo inferior y predilección posterior, además de consolidación, opacidad lineal, engrosamiento septal, pleural y de la pared bronquial, broncograma aéreo, bronquiectasias y patrón en empedrado²⁴, este último producido por la suma de un patrón alveolar e intersticial, reflejando un aumento del exudado alveolar y de la permeabilidad de los capilares de los septos interlobulillares.¹⁹ Entre los hallazgos menos comunes con un porcentaje menor del 10% se encuentra derrame pleural, linfadenopatía, distribución central de las lesiones, derrame pericárdico y presencia de cavitaciones.²⁴

La sociedad radiológica holandesa desarrolló el CO-RADS por sus siglas en inglés que proporciona un nivel de sospecha de afectación pulmonar de COVID-19 según las características observadas en la TC de tórax sin contraste. El nivel de sospecha aumenta de acuerdo con la categoría¹⁸:

- CO-RADS 0: no interpretable (examen técnicamente insuficiente para asignar un puntaje)
- CO-RADS 1: muy baja (normal o etiología no infecciosa)
- CO-RADS 2: baja (hallazgos típicos para otra infección no COVID-19)
- CO-RADS 3: equivocada (hallazgos compatibles con COVID-19, pero también para otras enfermedades)
- CO-RADS 4: alta (hallazgos sospechosos para COVID-19)
- CO-RADS 5: muy alta (hallazgos típicos para COVID-19)
- CO-RADS 6: confirmado (RT-PCR positiva para SARS-CoV-2).

Existe una relación entre los hallazgos radiológicos y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, en donde se han descrito cuatro etapas evolutivas:

- Fase precoz: (0-4 días después del comienzo de los síntomas): predomina el patrón en vidrio deslustrado, con afectación unilateral o bilateral y multifocal. Puede mostrar una morfología redondeada. La TC de tórax también puede ser normal (50% en los primeros días).
- Fase de progresión (5-8 días): la afectación en vidrio deslustrado progresa rápidamente en extensión y se hace bilateral, difusa, con afectación multilobar. En esta etapa pueden aparecer áreas de patrón en empedrado y consolidaciones.
- Fase pico (9-13 días): se observa máxima afectación, con áreas de vidrio deslustrado que se transforman en consolidación. La consolidación es la afectación predominante, puede verse broncograma aéreo, patrón en empedrado y el signo del halo invertido.
- Fase de resolución (> 14 días): la reabsorción de las consolidaciones se manifiesta otra vez como opacidades en vidrio deslustrado que pueden asociar dilataciones bronquiales con distorsión subpleural. La evolución de las lesiones es frecuentemente asincrónica, con áreas que muestran reabsorción y otras, progresión.¹⁹

En cualquier neumonía, la resolución de los infiltrados radiográficos suele ser más lenta que la mejoría clínica de los enfermos. La resolución completa de las alteraciones radiológicas ocurre en alrededor del 50% de los pacientes a las dos semanas, 64% a las 4 semanas y 73% a las seis semanas, siendo en algunos casos la resolución más lenta en casos de neumonía multilobar.²⁰

Tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

Si bien, aún no existe un tratamiento autorizado que actúe específicamente contra el COVID-19, se están empleando medicamentos antivirales de amplio espectro

como complementos experimentales de la atención de apoyo.²¹ El manejo ambulatorio es apropiado para la mayoría de los pacientes con COVID-19; en aproximadamente el 80% de los pacientes, la enfermedad es leve y no justifica la intervención médica ni la hospitalización.²

Favipiravir y mecanismo de acción

El Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3hydroxy-2-pyrazinacarboxamida) y sus compuestos relacionados T-1105 y T-1106 fueron sintetizados a partir de los aminoácidos de ribosil-favipiravir y ribavirina, en Japón, y este fármaco funciona como un análogo de purina. Actúa inhibiendo directamente la replicación y transcripción del genoma viral el cual es de ARN, reduciendo la carga viral de la progenie a nivel celular a través del bloqueo de la actividad de la RNA-polimerasa, se ha demostrado su actividad inhibitoria in vitro de diferentes tipos de virus por lo que se considera como un antiviral de amplio espectro^{22, 23}, ocasiona menor número, efectos adversos y citotóxicos que otros fármacos antivirales como la ribavirina.²²

Chen et, al., (2021) demostró que la concentración efectiva del 50% (CE50) de favipiravir para inhibir la replicación viral del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) fue de 61.88 µM/L en células Vero E6.²³

Fibrosis pulmonar inducida por infección viral

Una de las complicaciones importantes después de la infección viral en pacientes que han sobrevivido es la fibrosis pulmonar por aumento del estrés oxidativo en las células epiteliales, estimulando la producción y liberación de factor de crecimiento transformante β (TGF- β), provocando una migración excesiva, proliferación, activación y diferenciación de los fibroblastos, provocando la acumulación anormal de estas células y reflejando el proceso de remodelación de las vías respiratorias. Los estudios que investigan la prevalencia de la fibrosis pulmonar en pandemias de

SARS anteriores han mostrado una prevalencia del 62% y el 33% después del SARS-CoV y el MERS-CoV, respectivamente.¹⁰

JUSTIFICACIÓN

Los coronavirus han causado dos pandemias a gran escala en las últimas dos décadas. De acuerdo con el espectro clínico de COVID-19, la enfermedad puede cursar con manifestaciones variadas, clasificándose en enfermedad leve, grave y crítica; la de mayor frecuencia es la leve aproximadamente en el 80% de los casos. Aun no existe un tratamiento específico que actúe contra el COVID-19.⁵ Sin embargo después de 2 años de pandemia, siguen existiendo casos de Covid-19 a nivel mundial con aproximadamente 319, 113 casos nuevos y nacional con 635 casos por día, y por lo tanto defunciones 6.5 millones de muertes a nivel mundial por esta patología²⁹, por lo que es necesario tener un tratamiento que ayude a controlar y mitigar este problema, con un impacto positivo a nivel biopsicosocial.

Por el momento no hay estudios que señalen la relación entre el uso de favipiravir y la fibrosis pulmonar, por lo que este estudio, puede impactar en esta problemática.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar la disminución en el puntaje de severidad radiológica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 leve, sometidos a tratamiento con favipiravir y tratamiento estándar

Objetivos específicos

- Determinar las características de la muestra estudiada: edad, sexo, comorbilidades y días de inicio de la sintomatología al ingreso
- Determinar el puntaje de severidad radiológica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 leve

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El tratamiento con favipiravir en comparación con el tratamiento estándar disminuirá el puntaje de severidad radiológica en pacientes con COVID-19 leve?

HIPOTESIS

De investigación

El tratamiento con Favipiravir disminuye el puntaje de severidad radiológica en pacientes con COVID-19 leve.

Alternativa

El tratamiento con favipiravir no disminuye el puntaje de severidad radiológica en pacientes con COVID-19 leve.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición teórica	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores
Puntaje de severidad radiológica	Es la suma de las puntuaciones individuales para cada lóbulo y oscila entre 0 y 25.	Puntuación de 0 a 25 en la TC de tórax otorgada por el servicio de Imagenología en pacientes con criterios de inclusión	Cuantitativa: discreta	Cualquier número del 0 al 25
COVID-19 leve	Enfermedad sin evidencia de neumonía o	Nivel de saturación por arriba o igual	Cuantitativa: discreta	Porcentaje \geq 94%

	hipoxia, SpO ₂ ≥ 94% al aire ambiente	al 94% al momento del ingreso		
Edad	Tiempo de vida en años desde el nacimiento de la persona en años	Edad del paciente al momento del ingreso al protocolo	Intervalo: años	18-28 años 29-38 años 39-48 años 49-58 años 59-68 años > 69 años
Sexo	Es el conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Sexo identificado al momento del ingreso de un paciente	Cualitativa: nominal	Masculino Femenino
Índice de masa corporal	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla.	Índice de masa calculado al momento del	Cuantitativa: continua	Insuficiencia ponderal ≤ 18.5 Normal: 18.5 - 24.9

	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²)	ingreso de un paciente		Sobrepeso: 25 – 29.9 Obesidad grado I: 30 – 34.9 Obesidad grado II: 35 – 39.9 Obesidad grado III ≥ 40
Comorbilidad	Es la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Enfermedad o (es) adicionales mencionadas por el paciente al momento del ingreso	Cualitativa: nominal	Ninguna Diabetes Mellitus Hipertensión arterial

DISEÑO METODOLÓGICO

Descripción de procedimientos

Se realizó la búsqueda de pacientes con base al ensayo clínico multicéntrico, de etiqueta abierta, no controlado con placebo, para evaluar el efecto y la seguridad de favipiravir en comparación con el cuidado estándar en el manejo de pacientes adultos con COVID-19 moderada con riesgo de complicaciones graves Favipiravir_COVID-19 y cuyo patrocinador fue la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE).

1. Se tomó muestra nasofaríngea a las personas que cumplieron con la definición operacional de caso COVID-19, por personal de Epidemiología.
2. Las muestras fueron enviadas y procesadas en el laboratorio del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.
3. De los casos positivos se elaboró la historia clínica
4. Las personas firmaron el consentimiento informado para su ingreso a los pacientes con resultado positivo de PCR para SARS-CoV-2 y criterios de inclusión.
5. Se asignó un número de identificación a cada paciente.
6. El personal de farmacia realizó aleatorización de los pacientes de acuerdo con una lista de números aleatorios que correspondió a los pacientes que fueron asignados al grupo de favipiravir y que se obtuvo de la siguiente página en línea <https://www.randomizer.org>.
7. Se formaron 2 grupos A y B
8. El grupo A fue tratado con favipiravir con una dosis inicial de 1800 mg el primer día y 600 mg cada 8 horas por 6 días.
9. Al grupo B (estándar) se le inició terapia sintomática con paracetamol 500 mg cada 8 horas.
10. Se dio seguimiento semanal hasta el día 28 a ambos grupos en el área de Triage hospitalario.

11. Se realizaron semanalmente estudios paraclínicos como biometría hemática completa, química sanguínea de 12 elementos y electrolitos séricos.
12. Se realizaron a todos los participantes, tomografía computarizada de pulmón a los días 0, 14 y 28.
13. Se determinaron semanalmente signos vitales como presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno.
14. Se concentraron los datos en un programa Microsoft Office Excel 2010 versión 14.0.7214
15. Se notificó al investigador principal, los efectos adversos al Favipiravir y la progresión clínica o disfunción ventilatoria de los participantes de ambos grupos.

Se describieron los datos demográficos de los pacientes estudiados:

- Epidemiológicos: edad, sexo, comorbilidades preexistentes y tratamiento de estas.
- De la enfermedad por SARS-CoV 2: días de inicio de los síntomas y saturación de oxígeno al momento del ingreso.
- De estudios de imagen: reporte de tomografía de tórax los días 0, 14 y 28 realizado por el servicio de Imagenología en el programa Zero Footprint de Universal Viewer (Estados Unidos de América).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo

Lugar: Pacientes atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango

Tiempo: Período de mayo a diciembre de 2020

Población

40 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.

Muestra

40 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en el hospital Regional de Alta Especialidad Zumpango

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y presentar COVID-19 leve

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con antecedente de enfermedad hepática grave, gota, hiperuricemia, insuficiencia renal grave conocida
- Pacientes con saturación de oxígeno menor o igual del 93%
- Pacientes que requieran hospitalización
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia
- Antecedente de hipersensibilidad o alergia conocida a Favipiravir

Criterios de eliminación

- Pacientes que no acudan a seguimiento.
- Pacientes que no acudan a tomografía de tórax durante el seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la captura de datos en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Office Excel 2010 versión 14.0.7214, en la que se almacenó la información obtenida de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente.

Posteriormente se realizó un análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (error estándar) para variables cuantitativas, se obtendrán tablas de frecuencia y gráficas. Las variables cualitativas se determinaron con frecuencias absolutas y relativas.

Se calculó la T de Student para el análisis de diferencia entre medias o mediana, se calculó el ANOVA de 2 vías con Tukey como post hoc para variables cuantitativas de 3 o más grupos. Para lo anterior, se consideró una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p \leq 0.05$.

Para el análisis de todos los resultados se empleó la plataforma GraphPad Prism Versión 5.01 por GraphPad Software, Inc. graphpad.com/prism (Estados Unidos de América).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto de investigación respeta los principios del código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, con todas sus enmiendas, el informe de Belmont y la ley general de salud de México artículo 17.

Se anexa hoja de consentimiento informado de acuerdo con el ensayo Favipiravir_COVID-19.

Según reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación DOF 02-04-2014 esta investigación se considera una Investigación con riesgo mínimo, los cuales define como estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza intervención o modificación intencionada en las variables biopsicosociales de los individuos que participan en el estudio.³⁰

RESULTADOS

Durante el periodo de mayo a diciembre de 2020 se reclutaron 52 pacientes diagnosticados con COVID-19 leve en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango; de los cuales 12 pacientes fueron eliminados por no acudir al

seguimiento semanal. Se obtuvo una muestra final de 40 pacientes, 21 pacientes fueron tratados con tratamiento estándar y 19 con favipiravir.

Para ambos grupos estudiados se determinaron diferentes variables, una de ellas fue el género, obteniéndose 53% para el grupo de favipiravir y 62% para el tratamiento estándar como se muestra en la tabla 1, sin relevancia toda vez que la selección fue aleatoria, pero demuestra que se atendieron mayor número de pacientes femeninas con covid-19 leve.

Otra de las variables estudiadas corresponde a la edad, donde se agruparon por intervalos, obteniéndose mayor prevalencia en el grupo de 23-33 años y el grupo de 34-44 años para el tratamiento estándar como se muestra en la tabla 1, haciendo hincapié que en el grupo de tratamiento estándar los pacientes fueron de mayor edad.

Fue estudiada la variable de índice de masa corporal en donde el sobrepeso fue el más prevalente obteniéndose en 47% para el grupo de favipiravir y 57% para el grupo de tratamiento estándar (tabla1), mostrándose que los pacientes de ambos grupos tuvieron alteraciones en el peso, el cual podría representar un factor de riesgo para el desenlace de los pacientes.

Otra variable estudiada fueron las comorbilidades, sin embargo, solamente el 5% de los pacientes del grupo de favipiravir padecían diabetes mellitus tipo 2 y 32% de los pacientes del grupo de tratamiento estándar padecían hipertensión arterial (tabla 1), en su mayoría los pacientes de ambos grupos se refirieron como sanos.

La última variable analizada fueron los días de inicio de síntomas al ingreso, los cuales fueron agrupados en intervalos siendo el más prevalente el grupo de 3-5 días en ambos grupos con un 80% en el grupo de favipiravir y 86% en el grupo de tratamiento estándar como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio

Características de la población	Total (n= 40)	Favipiravir (n= 19)	Estándar (n= 21)
Sexo			
Femenino	57% (23)	53% (10)	62% (13)
Masculino	43% (17)	47% (9)	38% (8)
Edad			
23-33 años	35% (14)	32% (6)	38% (8)
34-44 años	35% (14)	21% (4)	48% (10)
45-55 años	15% (6)	21% (4)	9% (2)
56-66 años	15% (6)	25% (5)	5% (1)
Índice de masa corporal			
Insuficiencia ponderal	2% (1)		5% (1)
Normal	32% (13)	42% (8)	24% (5)
Sobrepeso	53% (21)	47% (9)	57% (12)
Obesidad grado 1	13% (5)	11% (2)	14% (3)
Comorbilidades			
Ninguna	81% (33)	68% (13)	95% (20)
Diabetes Mellitus tipo 2	3% (1)		5% (1)
Hipertensión arterial	16% (6)	32% (6)	
Días de inicio de síntomas al ingreso			
3-5 días	82% (33)	80% (15)	86% (18)
6-7 días	18% (7)	20% (4)	14% (3)

Se incluyeron 19 pacientes del grupo de tratamiento de favipiravir y 21 pacientes del grupo de tratamiento estándar, en el cual se puede observar que el puntaje de severidad más alto observado en el presente estudio fue de 14 puntos, perteneciendo al grupo de favipiravir previo al manejo farmacológico y de 11 puntos correspondiente al grupo estándar, y el puntaje más bajo registrado para ambos grupos posterior al manejo farmacológico fue de 0 (Gráfico 1).

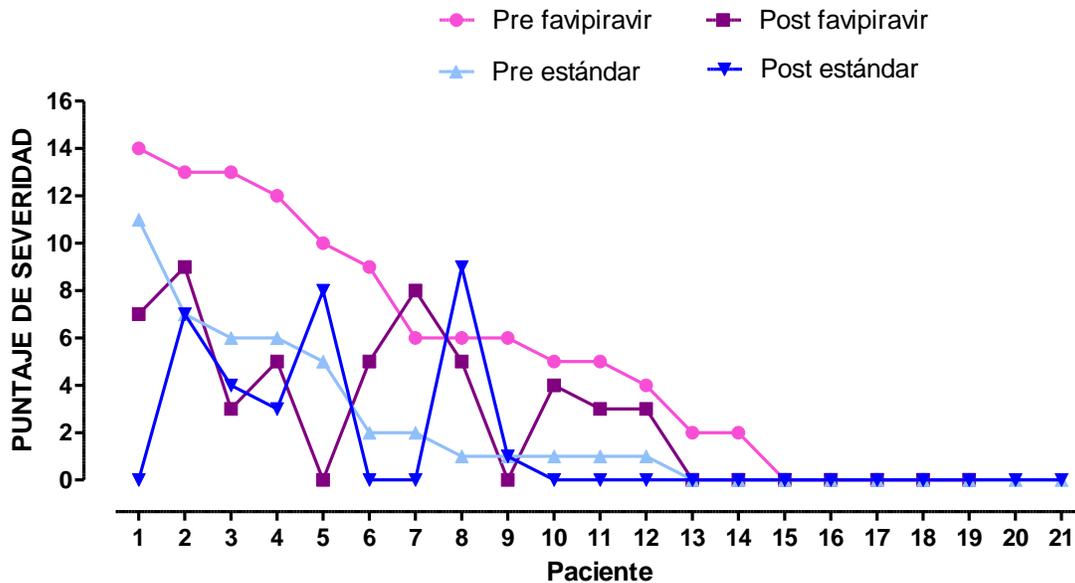


Gráfico 1. Los datos se muestran como el puntaje de severidad de cada paciente. n= 19 grupo favipiravir, n=21 grupo tratamiento estándar.

Los datos se muestran como el puntaje de severidad pre y posterior al manejo farmacológico con favipiravir, observándose que el 94.7% de los pacientes obtuvo un puntaje menor al obtenido previo al manejo con favipiravir, con una diferencia entre los puntajes (media \pm error estándar) pre y posterior al manejo de 2.895 ± 1.333 puntos (gráfico 2) y de 0.5714 ± 0.9246 (gráfico 3) con el grupo de favipiravir y estándar respectivamente. Los pacientes que tuvieron un puntaje de 0 al inicio y al final del seguimiento fueron 5 en el brazo de favipiravir y 9 en el brazo de tratamiento estándar.

Hubo un paciente del brazo de tratamiento estándar que tuvo un puntaje de severidad radiológica de 7 pre y post tratamiento, dicho paciente perteneció al grupo de 34 a 44 años y padecía diabetes mellitus tipo 2 como comorbilidad (grafico 3).

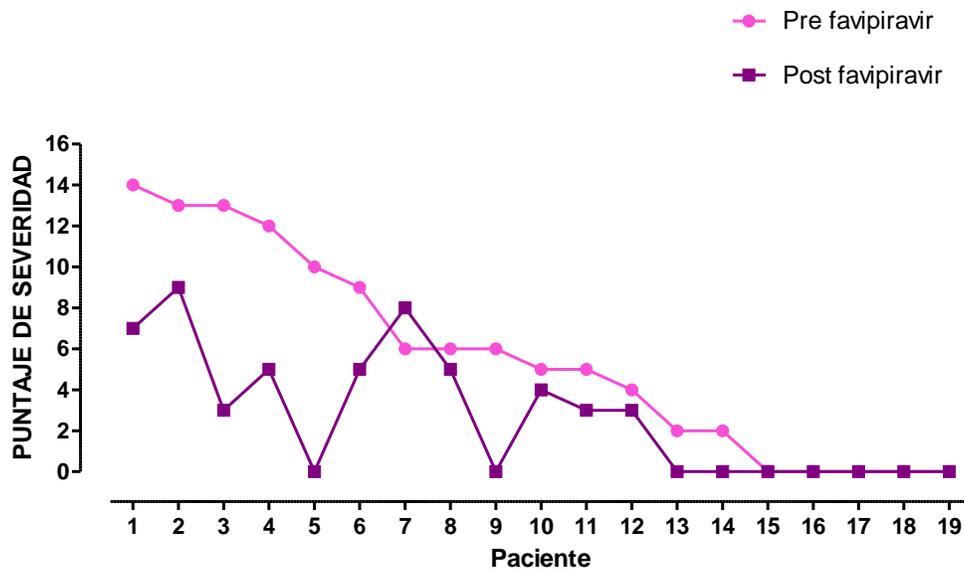


Gráfico 2. Los datos muestran el puntaje de severidad de cada paciente pre y post tratamiento con favipiravir, n= 19 grupo favipiravir.

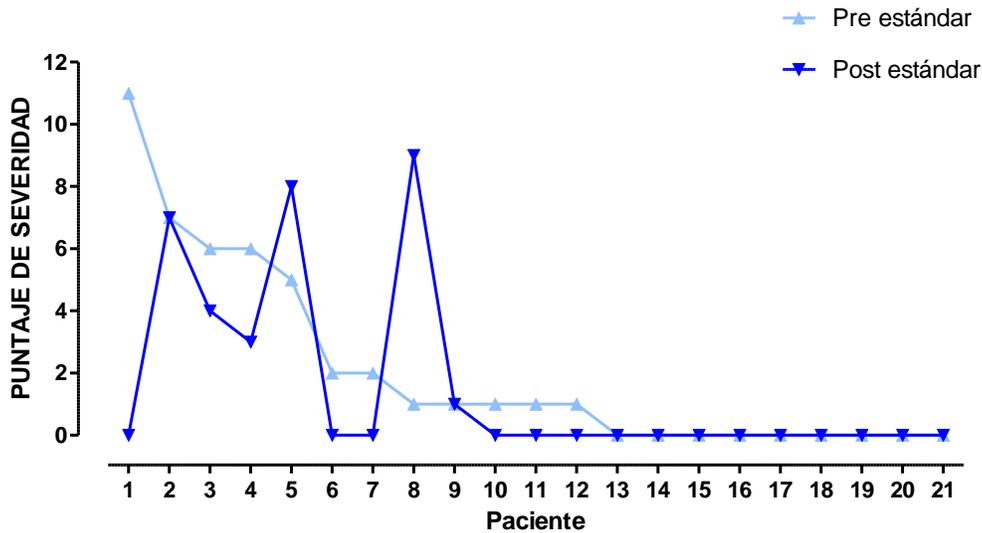


Gráfico 3. Los datos se muestran como el puntaje de severidad de cada paciente pre y post tratamiento estándar. n=21 grupo tratamiento estándar.

La tendencia del puntaje de severidad radiológica de los pacientes dentro del grupo de favipiravir posterior al tratamiento, en su mayoría disminuyó, a excepción de un

paciente, que perteneció al grupo de 23-33 años y la cual no padecía de ninguna enfermedad concomitante (grafico 4).

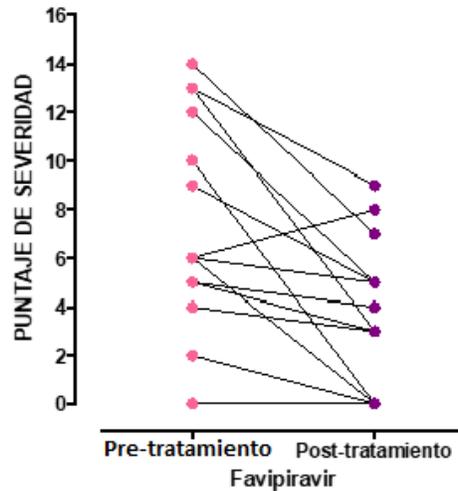


Gráfico 4. Los datos muestran el puntaje de severidad pre y post tratamiento con favipiravir, n= 19 grupo favipiravir.

La tendencia del puntaje de severidad radiológica de los pacientes posterior al tratamiento en el grupo estándar fue a disminuir y a mantenerse igual con respecto a la tomografía de tórax inicial, a excepción de 2 pacientes cuyo puntaje aumentó, ambos pertenecieron al grupo de 45-55 años y presentaron enfermedades crónicas (grafico 5).

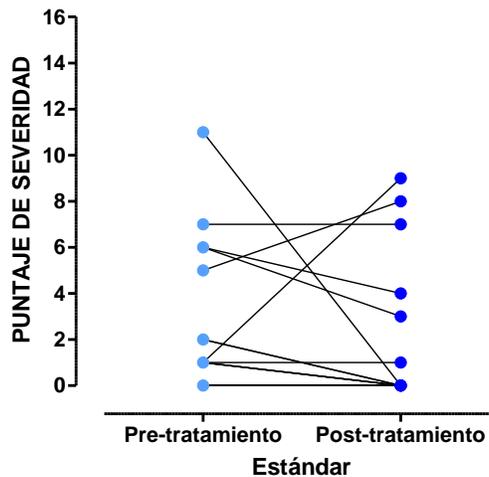


Gráfico 5. Se muestran el puntaje de severidad pre y post tratamiento estándar, n=21 grupo tratamiento estándar

El porcentaje de todos los pacientes con puntaje de severidad mediante el progreso de las tomografías destacó que al final del seguimiento, alrededor del 60% del total de los pacientes obtuvo un puntaje de 0 y solo un paciente presentó 9 puntos al finalizar el seguimiento (gráfico 6).

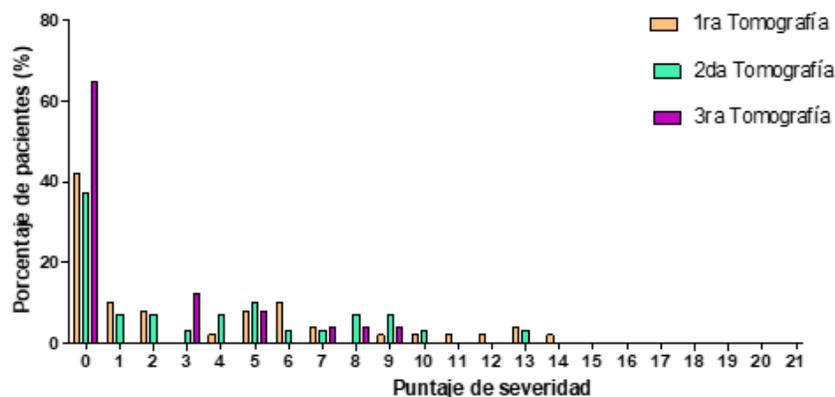


Gráfico 6. Porcentaje de todos los pacientes con puntaje de severidad mediante el progreso de las tomografías.

En la comparación de todos los grupos de estudio, la media y error estándar (EE) del puntaje de severidad del grupo pre tratamiento con favipiravir fue de 5.632 ± 1.13 , comparado con el puntaje posterior al manejo (2.095 ± 0.668), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p 0.0183$), comparado con el grupo del tratamiento estándar, el cual fue de 2.730 ± 0.794 y 1.524 ± 0.63 respectivamente para el grupo con pre y post manejo estándar, no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre este grupo ($p 0.5401$), por lo que, se puede deducir que los pacientes manejados con favipiravir obtuvieron un puntaje significativamente menor posterior al tratamiento, resultando con evidente mejoría (grafico 7).

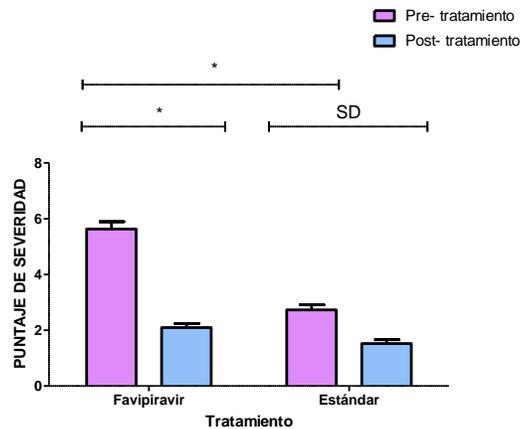


Gráfico 7. Los datos se muestran como las medias \pm error estándar de los grupos de estudio. ANOVA de 1 Vía, con Tukey's Multiple Comparison Test. $*p < 0.05$. $n = 19$ grupo favipiravir, $n = 21$ grupo tratamiento estándar. SD= sin diferencia estadística.

DISCUSIÓN

En este estudio se involucró solo a pacientes con COVID-19 leve, se encontró que el uso del Favipiravir en los primeros 5 días de iniciada la sintomatología en el 94.7% de los pacientes de este grupo obtuvo un puntaje radiológico menor al obtenido a diferencia del 60% del grupo con tratamiento estándar, como se muestra en el gráfico 2 con un valor de ($p = 0.0183$); confirmándose lo publicado por Manabe et al. (2021) donde demuestran, el beneficio del uso de favipiravir dentro de los primeros días de iniciados los síntomas, ya que induce la eliminación viral en etapas tempranas especialmente en pacientes con enfermedad leve a moderada, contribuyendo así con la recuperación pulmonar dentro de los 14 días posteriores al inicio del tratamiento, la diferencia observada principalmente fue que en el grupo tratado con favipiravir, la tendencia era a la disminución del daño observado radiológicamente mediante la tomografía computarizada de tórax, sin embargo, en el grupo tratado de manera estándar solo con paracetamol la tendencia era de mantenerse sin cambios radiológicos, aunque en algunos se incremento el daño como se muestra en los gráficos 4 y 5.⁶

Probablemente dicha tendencia fue secundario a que estos pacientes tenían comorbilidades asociadas como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, además de la edad, que pudo haber contribuido a este desenlace y encontrándose mayor beneficio en el inicio temprano del tratamiento, lo cual concuerda con el trabajo de Balykova et al (2021), quienes informaron que las tasas de mejoría de los cambios en la tomografía computarizada de tórax fueron mayores en el grupo de favipiravir que en el brazo de control con terapia estándar recomendada al día 15, además Qingxian Cai et. al. compararon el uso de favipiravir versus lopinavir/ritonavir y sugieren que la mejora de la TC de tórax en el día 14 de la enfermedad puede depender de la inhibición del SARS-CoV-2, y que el favipiravir controla la progresión de la enfermedad de COVID-19.^{8,9}

En este estudio solo se incluyeron pacientes con manifestaciones clínicas leves de la enfermedad y en ambos grupos el puntaje mayor al inicio del tratamiento fue de 16, con 40% y 60% con puntaje de 0 al inicio y al final del tratamiento con favipiravir y manejo estándar respectivamente; Armin et. al., (2022) encontró que un puntaje radiológico mayor a 18 aumenta el riesgo de fibrosis pulmonar post COVID-19, observándose hasta en el 44.9% de los pacientes sobrevivientes al COVID-19, sin embargo, dicho puntaje fue directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad Llama la atención que en nuestro grupo de estudio el puntaje de severidad radiológica mayor que determinado fue de 16, esto debido a que los pacientes estudiados solo eran los que tenían Covid leve con puntajes entre 0 y 16, a diferencia de la población estudiada en el otro estudio.¹⁰

CONCLUSIONES

- El uso de favipiravir, en los primeros 5 días de iniciada la sintomatología disminuye la progresión radiológica.

RECOMENDACIÓN

Es necesario analizar el comportamiento de este medicamento, en pacientes con COVID-19, de presentación clínica moderada y grave, toda vez que es en este grupo de pacientes, donde realmente se evidenciaría la eficacia del fármaco ante esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
2. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/3>.
3. Fabbri L, Moss S, Khan FA, Chi W, Xia J, Robinson K, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. Thorax [Internet]. 24 de marzo de 2022 [citado 30 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/early/2022/03/24/thoraxjnl-2021-218275>
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;727-33.
5. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? J Virus Erad. 6(2):45-51.
6. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases. 27 de mayo de 2021;21(1):489.
7. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 8 de agosto de 2021;73(3):531.
8. Balykova LA, Pavelkina VF, Shmyreva NV, Pyataev NA, Selezneva NM, Shepeleva OI, et al. Efficacy and safety of some etiotropic therapeutic schemes

- for treating patients with novel coronavirus infection (covid-19). *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2021;222-32.
9. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. octubre de 2020;6(10):1192-8.
 10. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, mohammed SH, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)*. 6 de abril de 2022;77:103590.
 11. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 17 de agosto de 2021;14(8):807.
 12. Yu F, Xie G, Zheng S, Han D, Bao J, Zhang D, et al. Assessment of the Diagnostic Ability of Four Detection Methods Using Three Sample Types of COVID-19 Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology [Internet]*. 2021 [citado 14 de septiembre de 2022];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.685640>
 13. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. abril de 2020;92(4):418-23.
 14. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group [Internet]. *bioRxiv*; 2020 [citado 7 de septiembre de 2022]. p. 2020.02.07.937862. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
 15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1033-4.
 16. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of

- pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. abril de 2020;34(2):327-31.
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
 18. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 28 de abril de 2020;10.1097/RTI.0000000000000524.
 19. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiologia*. 2021;63(1):56-73.
 20. Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. marzo de 1994;149(3):630-5.
 21. Victoria Pilkington. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic?. *Journal of Virus Eradication* 2020; 6: 45–51.
 22. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. mayo de 2020;209:107512.
 23. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2 de septiembre de 2021;12:683296

24. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*. 23 de octubre de 2020;40(7):1848-65.
25. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 - Frequently-Asked Questions. *Clin Infect Dis*. 8 de junio de 2020;ciaa742.
26. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-331501>
27. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. mayo de 2020;581(7809):465-9.
28. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia*. 1 de enero de 2021;63(1):56-73.
29. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
30. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Última reforma publicada DOF 02-04-2014.

ANEXOS

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: “Ensayo Clínico Multicéntrico, de Etiqueta Abierta, No Controlado con Placebo, para Evaluar el Efecto y la Seguridad de Favipiravir en Comparación con el Cuidado Estándar en el Manejo de Pacientes Adultos con COVID-19 Moderada con Riesgo de Complicaciones Graves”

Título corto: Favipiravir_COVID-19

Patrocinador: Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE)

Investigador Principal: Dr. Cesar Pedraza Hervert

He tenido el tiempo suficiente para leer y comprender la carta de consentimiento informado. El propósito y naturaleza del estudio se me han explicado.

He tenido oportunidad de hacer preguntas y se me han otorgado respuestas comprensibles. Entiendo que puedo expresar mis dudas durante el estudio y me serán aclaradas.

Declaro no omitir información que pueda afectar mi salud durante la realización del estudio o estar participando en otros estudios actualmente.

Mi participación en este estudio es completamente voluntaria.

Comprendo que la información que se genere durante el estudio puede ser difundida, pero siempre se respetará mi confidencialidad y no será revelada mi identidad.

Acepto participar en el estudio clínico, entiendo también que estoy en libertad de retirarme del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin afectar el estudio en marcha.

Comprendo que recibiré un duplicado firmado de este consentimiento escrito.

Sujeto de investigación:

Nombre _____ Firma _____ Fecha _____

IP o Médico que otorgó el proceso de consentimiento informado:

Nombre _____ Firma _____ Fecha _____

Testigo 1:

Nombre _____ Firma _____ Fecha _____

Domicilio _____

Relación con el sujeto: _____

Testigo 2:

Nombre _____ Firma _____ Fecha _____

Domicilio _____

Relación con el sujeto: _____