

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL
ODONTOLOGÍA



PROYECTO DE TESIS

**AUTOPERCEPCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES ORALES DEL TRATAMIENTO
PREVENTIVO O TERAPÉUTICO PARA COVID 19 CON LA AUTOMEDICACIÓN DE
DIÓXIDO DE CLORO E IVERMECTINA EN PACIENTES DE LA CONSULTA
PRIVADA PUNO 2022**

**PRESENTADO POR
JHONY RUBEN RODRIGUEZ MAMANI
PUNO -PERU
2022**

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I

PREÁMBULO

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO TEÓRICO DE LA INVESTIGACIÓN

II.1.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:

II.1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

II.1.2. INTERROGANTES DEL PROBLEMA

II.1.3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

II.1.4. JUSTIFICACIÓN

II.2.- MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

II.3. OBJETIVOS

II.4. HIPÓTESIS

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL DE LA INVESTIGACIÓN

III.1.- TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

III.2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

III.2.1. UBICACIÓN ESPACIAL

III.2.3. UBICACIÓN TEMPORAL

III.2.3. UNIDADES DE ESTUDIO

III.3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CAPÍTULO IV

CRONOGRAMA DE TRABAJO:

CAPÍTULO V

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

CAPÍTULO I

PREAMBULO.

La enfermedad del coronavirus 2019 es una amenaza importante y urgente para la salud mundial y nacional.(1) Los coronavirus (C.V.) son virus envueltos de ARN de sentido positivo no segmentados que pertenecen a la familia Coronaviridae y al orden Nidovirales, y se distribuyen ampliamente en humanos y otros mamíferos, originando múltiples afecciones que van desde una gripe «común» hasta la muerte(2) Estos, son virus de ARN de cadena positiva envueltos que pertenecen a la familia Coronaviridae que se pueden dividir en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma. La mayoría de las infecciones causadas por coronavirus en humanos son leves, pero dos beta coronavirus, SARS-CoV(3) y MERS-CoV.(4) condujeron a más de 10,000 casos en las últimas dos décadas, con una tasa de mortalidad del 10% en el caso de SARS-CoV y 37% en el caso de MERS-CoV. En el caso de 2019-nCoV, el número de casos confirmados por laboratorio sigue aumentando con una tasa de mortalidad reportada de alrededor del 3%, y el número de transmisiones entre 1,5 y 3,5. Se han confirmado casos en todos los continentes excepto África(5) Actualmente, hay en estudio una vacuna para MERS-CoV y se han iniciado tres programas para desarrollar vacunas contra el 2019-nCoV. Existen nuevas tecnologías que aceleran la producción de productos de vacunas(6)

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO TEÓRICO DE LA INVESTIGACIÓN

II.1.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:

II.1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la autopercepción de las manifestaciones orales con tratamiento preventivo o terapéutico para COVID-19 entre el dióxido de cloro e ivermectina en pacientes de la consulta privada Arequipa 2022?

II.1.2. INTERROGANTES DEL PROBLEMA

- ¿Cuál será la autopercepción de las manifestaciones orales en tratamientos preventivos o terapéuticos para Covid-19 con dióxido de cloro en pacientes de la consulta privada Arequipa 2022?
- ¿Cuál será la autopercepción de las manifestaciones orales en tratamientos preventivos o terapéuticos para Covid-19 con Ivermectina en pacientes de la consulta privada Arequipa 2022?

II.1.3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Con la aparición del COVID-19 muchas personas han llegado a la automedicación con la ivermectina, el dióxido de cloro, la hidroxiclороquina, azitromicina, teicoplanina entre otros.(7,8) Sabemos que en la actualidad estos y varios tipos de medicamentos de opción se están utilizando para el tratamiento contra el agente responsable de la actual pandemia, es un virus ARN que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y que a su vez se ha planteado un plan terapéutico con tres líneas de acción: reducir la replicación viral, la hipercoagulabilidad y la respuesta inflamatoria descontrolada.(9) Por otro lado la definición de la automedicación de la Librería Nacional de Medicina (NLM, por sus siglas en inglés), consiste en "la autoadministración de medicamentos no recetados por un médico o de una manera no dirigida por un médico"(10) o la "la utilización de cualquier fármaco que no ha sido prescrito por un médico, ni indicado ni supervisado por un profesional sanitario". Definir

la automedicación así supone admitir que pueda resultar incorrecta y que existen riesgos evidentes, al menos en algunos pacientes.(11)

El dióxido de cloro o solución mineral milagrosa, es un desinfectante para ser aplicado en superficies, que no está aprobado como medicamento por ninguna agencia regulatoria de medicamentos en el mundo.(12) Por ello no ha sido evaluado en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia. Su uso no está aprobado por autoridades sanitarias por el riesgo de toxicidad que tiene. Se le ha atribuido, falsamente, que puede utilizarse para un montón de patologías. Últimamente, para el Covid19".(13) La ventaja principal del dióxido de cloro es que mejora el gusto y el olor, y reduce la formación de subproductos orgánicos.(14)

La Ivermectina, un antiparasitario aprobado por la agencia para alimentos y medicamentos americana (Food and Drugs Administration - FDA), que en los últimos años ha mostrado un amplio espectro antiviral en estudios *in vitro* y recientemente se encontró que inhibe la replicación viral del SARS-CoV-2 *in vitro*. En los últimos años se han realizado estudios en donde la ivermectina ha demostrado efectividad como antiviral en VIH, dengue, influenza y Zika.(15) también encontramos un efecto antiinflamatorio que ha sido demostrado *in vivo* e *in vitro* al reducir la producción de TNF-alfa, IL-1 e IL-6, y suprimir la translocación de NF-kB inducida por LPS⁴. En ratones la administración de 2 mg/kg de ivermectina suprime en las vías respiratorias la hipersecreción de moco, disminuye el reclutamiento de células inmunes y la producción de citoquinas e IgE/IgG1 en el lavado broncoalveolar⁵. Esto demuestra que la ivermectina no sólo tiene efecto antiinflamatorio a nivel sistémico, sino también en el tejido pulmonar.(16)

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Odontología
- Especialidad: Odontología preventiva
- Línea: Salud Pública

II.1.4. JUSTIFICACION

Esta investigación brindará información relevante de las manifestaciones orales en la región de Arequipa. Como relevancia en la práctica, podremos identificar de manera prematura a los pacientes que están realizando una automedicación por las

diferentes características clínicas que se evidenciarán en la cavidad oral, En la relevancia social, podremos concientizar a cada paciente en prevenir el daño que puede causar a su salud el estar realizando la automedicación. Dentro de mis deseos personales, es conocer y profundizar las manifestaciones orales antes durante y después el desarrollo de la enfermedad, incluso los pacientes que solo fueron sometido a la automedicación por prevención.

II.2.-. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

II.2.1. LA AUTOPERCEPCIÓN Y AUTO REPORTE

El auto reporte y la autopercepción es una herramienta útil en la determinación de las manifestaciones orales, en especial cuando se desarrollan estudios explorativos con énfasis en la vigilancia de la salud oral, puesto que no requiere el empleo de examinadores especializados ni recursos materiales que impliquen altos costos. Sin embargo, se debe evaluar la validez de las preguntas que lo conforman y considerar que estas sean comprensibles para el encuestado.(17)

Un auto-reporte es un medio eficiente y aceptado para evaluar características de una población, factores de riesgo y enfermedades. La simplicidad y el bajo costo de la administración de preguntas del auto-reporte hace que su uso sea atractivo para vigilancia de la salud y para predecir resultados de salud en poblaciones.(18)

La fiabilidad de la construcción y validación de autoreporte hace referencia al hecho de medir una variable de manera constante y la validez a que el instrumento mide lo que tiene por objetivo medir. No todo instrumento que sea fiable es válido. Un instrumento puede ser fiable porque mide una variable de manera constante, pero inválido si no mide el fenómeno que quiere medir(19)

Manifestaciones orales producidas por el COVID - 19

La información disponible acerca de las principales manifestaciones clínicas producidas por SARS-CoV-2 tales como fiebre, tos seca, diarrea y dificultad respiratoria es amplia y detallada, sin embargo, aquella sobre los síntomas reportados más recientemente, presentes en su mayoría en una etapa más temprana de la infección, tales como lesiones cutáneas, alteraciones del olfato y repercusiones a nivel oral, es escasa.

El impacto del COVID-19 en la salud oral está principalmente determinado por el sistema inmunológico del paciente, la farmacoterapia que recibe y por la patogenia del virus. Se ha

sugerido que la cavidad oral es un perfecto hábitat para la invasión por SARS-CoV-2 debido a la especial afinidad que tiene el virus por células con los receptores para la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) como son las del tracto respiratorio, mucosa oral, lengua y glándulas salivales(20)

Estudios indicarían que este nuevo coronavirus posee la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral, lo que combinado con un sistema inmune deprimido permitiría la colonización por infecciones oportunistas(21)

La saliva posee una función vital para mantener la integridad de los tejidos de la cavidad oral dado que permite su lubricación, amortigua cambios de pH y posee una acción antibacteriana, antiviral y antifúngica. El volumen de secreción salival, en condiciones normales, depende de múltiples factores tales como temperatura, ritmo circadiano, tipo de sabor y estimulación quimiosensorial, masticatoria o táctil(22) En ocasiones, asociado principalmente a la condición sistémica del paciente y al consumo de ciertos fármacos, se desarrolla una hiposalivación. Esta se relaciona con la presencia de lesiones ulcerosas de la mucosas intraorales, disgeusia, disfagia y mayor susceptibilidad a infecciones.(23)

La presencia de hiposalivación y xerostomía ha sido reportada en infectados con SARS-CoV-2.(24) Estudios indican que pacientes con hiposalivación poseen un mayor riesgo de desarrollar una infección respiratoria severa, dado que al existir una menor secreción salival es posible que se altere la función de barrera de la mucosa de la vía aérea respiratoria, favoreciendo la adhesión y colonización viral. A su vez, la hiposalivación se relaciona con una disminución en proteínas salivales como mucinas, lisozima, catelicidina, lactoferrina, peroxidasa, aglutinina salival, alfa-defensinas, beta-defensinas y cistatinas, quienes podrían potencialmente impedir la replicación del virus, especialmente del SARS-CoV-2(25)

Los hallazgos intraorales más reportados en pacientes con COVID-19 corresponden a candidiasis y lesiones herpéticas. Se ha sugerido que las úlceras orales recurrentes podrían ser un síntoma inaugural del COVID-19. Sin embargo, como estos hallazgos aún son recientes en la literatura, no está claro si se deben a la infección por coronavirus propiamente tal o si son manifestaciones secundarias a la condición sistémica del paciente(1)

Recientemente, se ha reportado que el COVID-19 se relacionaría con alteraciones del olfato (AO) y/o del gusto (AG). La asociación de infecciones virales con AO y AG es frecuente

ya que los virus pueden provocar una inflamación de la mucosa nasal y rinorrea. Sin embargo, el caso del COVID-19 parece ser algo particular, ya que no está asociado a estas características. Si bien se sabe que el SARS-CoV-2, por su afinidad con los receptores ECA2, puede infectar los queratinocitos de la lengua, no está del todo claro el mecanismo a través del cual afecta los sentidos y si bien una AO puede conllevar a una AG es posible que no se presenten en conjunto ya que poseen distintos mecanismos neurales periféricos y centrales(26)

Los hallazgos intraorales más reportados en pacientes con COVID-19 corresponden a candidiasis y lesiones herpéticas. Se ha sugerido que las úlceras orales recurrentes podrían ser un síntoma inaugural del COVID-19. Sin embargo, como estos hallazgos aún son recientes en la literatura, no está claro si se deben a la infección por coronavirus propiamente tal o si son manifestaciones secundarias a la condición sistémica del paciente(1)

Automedicación

La automedicación es una práctica que puede ocasionar efectos adversos, fracasos terapéuticos, resistencia antimicrobiana, entre otras.(27) El Ministerio de Salud del Perú, recomendó el uso de medicamentos como ivermectina, hidroxiclороquina o fosfato de cloroquina y azitromicina para el tratamiento de personas con infección por COVID-19 luego de una evaluación médica(28)

Estudios realizados antes de la pandemia por COVID-19, en España y Eritrea (África) se reportaron prevalencias de automedicación entre 70% y 91% en estudiantes de áreas de salud (enfermería, medicina, fisioterapia)(29)

Desde el inicio de la pandemia comenzó el debate sobre el tratamiento adecuado para afrontar esta nueva enfermedad, para la que aún no existía un tratamiento específico, ni se disponía de una vacuna. Sin embargo, ya se empezaban a administrar diversos fármacos para la sintomatología que causa la COVID-19 sin que estuvieran aprobados para esos fines. Muchos de estos medicamentos tienen reacciones adversas muy riesgosas para la salud por lo cual requieren de una receta médica y, sobre todo, de monitoreo y seguimiento médico, lo que constituyen prácticas importantes en países como Perú y Bolivia donde la automedicación es un problema de salud pública(30)

Covid-19

Los coronavirus son una familia de virus de ARN que fueron descritos por primera vez en 1966(31) y que infectan humanos y también a una gran cantidad de animales.(32) Reciben su nombre porque según su morfología son viriones que tienen un núcleo esférico con proyecciones que le dan la apariencia de una corona solar. El tamaño de su genoma fluctúa entre 26 kb y 32 kb. Hasta la fecha se han identificado 4 subfamilias: alfa, beta, gamma y delta. Los alfa y beta se considera que se originaron de mamíferos, en especial murciélagos, mientras que los virus gamma y delta de cerdos y aves.

Se ha reportado que siete subtipos de coronavirus pueden infectar a los humanos, siendo los alfa-coronavirus los que pueden causar infecciones asintomáticas o con leves síntomas, mientras que los beta-coronavirus pueden causar graves enfermedades hasta la muerte.(31) El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de Coronaviridae y al orden Nidovirales y está envuelto en ARN en sentido positivo no segmentado.(2,33) Además, se ha determinado que SARS-CoV-2 contiene 29 903 nucleótidos en su genoma(34) y es un 96 % idéntico a nivel de genoma completo a un coronavirus de murciélago(33–35) El SARS-CoV-2 aparentemente logró hacer su transición de animales a humanos en el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, China.(33)

Epidemiología

En diciembre de 2019 aparecieron los primeros reportes de síntomas de pacientes confirmados(36) Luego hubo un crecimiento exponencial hasta el 23 de enero de 2020 en donde el brote se extendió a otros países, atrayendo una gran atención en todo el mundo(36) El 5 de marzo se confirmó el primer caso importado de COVID-19 en el Perú, se trató de un hombre de 25 años con infección respiratoria aguda leve con antecedentes de viaje a diferentes ciudades europeas(37) En Bolivia, por su parte, los primeros casos se presentaron el 10 de marzo en el departamento de Oruro y en el municipio de San Carlos del departamento de Santa Cruz, dos mujeres de 60 y 64 años respectivamente, cuyo historial mostraba una visita reciente a Italia.(38)

Sintomatología

El signo clínico inicial de la COVID-19 que permitió la detección de casos fue neumonía(32) los 99 pacientes estudiados en el Hospital Wuhan Jinyintan tuvieron fiebre (83 %), tos (82 %), dificultad para respirar (31 %), dolor muscular (11 %), confusión (9

%), dolor de cabeza (8 %), dolor de garganta (5 %), rinorrea (4 %), dolor en el pecho (2 %), diarrea (2 %), náuseas y vómitos (1 %)

Según el examen por imágenes, el 75 % de estos pacientes presentaron neumonía bilateral, el 14% mostró moteado múltiple y opacidad en vidrio esmerilado y el 1 % tenía neumotórax, el 17% desarrolló síndrome de dificultad respiratoria aguda, y de ellos el 11 % empeoraron en un corto periodo de tiempo y murieron por insuficiencia orgánica múltiple. También se reportó que en muchos de los pacientes los linfocitos y la hemoglobina estuvieron por debajo del rango normal. En el 12 % de los enfermos las plaquetas estuvieron por debajo del rango normal y en el 4 % estuvieron por encima. 43 de estos pacientes tuvieron diferentes grados de anormalidad de la función hepática, con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) por encima del rango normal y un paciente tuvo daño grave de la función hepática.(35)

El inicio de la enfermedad puede mostrar una progresión rápida a la disfunción orgánica (por ejemplo, trauma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión cardíaca aguda y lesión renal aguda) e incluso la muerte en casos severos.(2)(37) Los pacientes también pueden mostrar un recuento normal o inferior de glóbulos blancos, linfopenia o trombocitopenia, con tiempo prolongado de tromboplastina activada y mayor nivel de proteína C reactiva.(2,39) Asimismo, se han reportado casos que presentan síntomas gastrointestinales e infecciones asintomáticas, especialmente en niños pequeños.(40)

Se ha observado que el periodo de incubación es de un promedio de 5 días(41) pero con un rango reportado de 0 a 24 días.(42) Un estudio realizado con 155 pacientes infectados por el SARS-CoV-2 mostró que el porcentaje de la prevalencia de individuos asintomáticos es de aproximadamente del 15,5 %.(43) Los pacientes asintomáticos podrían ser de importancia epidemiológica pues se encuentran en periodo de diseminación viral por alrededor de 22,6 días.(44) En los pacientes que desarrollan síntomas, estos se observan en menos de una semana y pueden ser fiebre, tos, congestión nasal, fatiga y otros signos de infecciones del tracto respiratorio superior. La infección puede progresar a enfermedad grave con disnea y síntomas torácicos severos correspondientes a neumonía en aproximadamente el 75 % de los pacientes.(42) La neumonía ocurre principalmente en la segunda o tercera semana de una infección sintomática y está caracterizada por una disminución de la saturación de oxígeno, desviaciones de gases en sangre, cambios visibles

a través de radiografías de tórax y con elevación de los marcadores inflamatorios proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias.(32)

Estado de los ensayos clínicos

Desde el surgimiento de la pandemia de la COVID-19 han aparecido controversias en el área de la salud con el tema de qué fármaco se debe administrar, siendo un virus del cual aún no se tiene mucho conocimiento. En la actualidad, hay un gran número de ensayos clínicos que tienen como objetivo encontrar algún tratamiento o cura para el SARS-CoV-2, pero por el momento, no se ha reportado un tratamiento efectivo contra la COVID-19. Los fármacos que están en uso aún siguen siendo estudiados y son para controlar los síntomas. Lamentablemente, en el mundo algunas empresas están haciendo fraude al vender productos con falsas o engañosas afirmaciones, argumentando que sus productos previenen, diagnostican y curan el coronavirus. La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) está trabajando ampliamente para proteger al consumidor de estos fraudes, reportándose hasta el momento 58 productos fraudulentos.(45) La efectividad de algunos de estos fármacos se ha publicado en revistas científicas, como en el caso del metilprednisolona(46) y el baricitinib(47)

Estrategias para el manejo de los casos con la COVID-19

Perú fue uno de los primeros países de América Latina en poner a sus ciudadanos en cuarentena. El 16 de marzo el gobierno decretó un estado de emergencia sanitaria, cerró las fronteras del país, ordenó que la gente saliera solo para cosas imprescindibles como comprar alimentos y medicamentos y decretó toques de queda en distintos horarios en todas las ciudades, la cuarentena se ha prorrogado cinco veces. El presidente Martín Vizcarra anunció el 22 de marzo la última y más larga extensión de la medida que estaría vigente hasta el 30 de junio(48)

Tratamientos farmacológicos aprobados por Perú

Severidad de caso COVID-19	Perú Resolución Ministerial 270/2020-MINSA, publicada el 08 de mayo, 2020	Bolivia Resolución Ministerial No. 00116, publicada el 07 de mayo, 2020
Casos leves	<p>Hidroxiclороquina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primer día: 400 mg cada 12 horas, vía oral - Segundo día: 200 mg cada 12 horas por 6 días <p>Ivermectina (solución oral 6 mg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 gota (200 µg) x kg/dosis. Máximo 50 gotas/dosis. Dosis única por vía oral. A criterio médico con previo consentimiento informado 	<p>Tratamiento sintomático + tromboprofilaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leve a moderado: enoxaparina, 40 mg subcutáneo cada 24 horas. - Riesgo moderado de trombosis: enoxaparina, 30 mg subcutáneo cada 12 horas. - Riesgo alto de trombosis: heparina no fraccionada (HNF) 5000 UI subcutáneo o EV cada 8 a 12 horas. - Duración y profilaxis extendida, durante toda la internación y profilaxis extendida con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales directos (ACOD) por 7 días.
Casos moderados o Severos	<p>Hidroxiclороquina: 200 mg cada 8 horas por 7 a 10 días vía oral</p> <p>Hidroxiclороquina + azitromicina: 200 mg cada 8 horas por 7 a 10 días vía oral + 500 mg el primer día, luego 250 mg cada 24 horas por 5 días</p> <p>Fosfato de cloroquina: 500 mg cada 12 horas por 7 a 10 días vía oral</p> <p>+/-</p> <p>Ivermectina (solución oral 6 mg/mL): 1 gota (200 µg) x kg / dosis. Máximo 50 gotas cada 24 horas por 2 días, vía oral</p>	<p>Hidroxiclороquina: primer día 400 mg cada 12 horas vía oral, segundo día 200 mg cada 12 horas vía oral por 5 a 10 días. Según la gravedad del caso asociar con Lopinavir/ritonavir</p> <p>Lopinavir/ritonavir: 400/100 mg cada 12 h vía oral por 10 días. Según gravedad del caso puede usar con hidroxiclороquina</p> <p>Plasma hiperinmune de donante convaleciente 200 cc. cada 48 horas (2 unidades) dosis inicial y revalorar</p>

El 29 de marzo se nombraron por primera vez en Perú los fármacos para el tratamiento de la COVID-19, mediante la Resolución Ministerial 139/2020-MINSA. Esta resolución incluyó los siguientes fármacos por vía oral: cloroquina fosfato (500 mg cada 12 horas por 7-10 días; hidroxiclороquina (200 mg cada 8 horas por 7-10 días; hidroxiclороquina + azitromicina (200 mg cada 8 horas por 7-10 días y 500 mg primer día, luego 250 mg cada 24 horas, respectivamente). Adicionalmente se recomendaba un electrocardiograma basal y cada 3 días, luego de iniciado el tratamiento, un monitoreo estricto de las reacciones adversas.(49) Esta norma fue derogada por la Resolución Ministerial 193/2020 MINSNA,

con fecha 13 de abril, en la que se mantuvo el mismo régimen farmacológico pero se comenzaron a formular advertencias tales como no hay evidencia actual a partir de ensayos clínicos aleatorizados para recomendar tratamiento específico y que los médicos tratantes debieran considerar el tratamiento bajo su responsabilidad sobre la base de una evaluación individual del paciente y previo consentimiento informado.

Se hizo extensivo el tratamiento para casos leves, moderados y severos y se indicó que las principales contraindicaciones de la cloroquina e hidroxiclороquina fueron hipersensibilidad, miastenia gravis, retinopatía, maculopatía ocular, trastornos del sistema hematopoyético, embarazo y lactancia. Además, se indicó que se puede administrar antibacterianos si existiera la sospecha de una infección bacteriana concomitante y de antivirales si existiera la sospecha de una infección por influenza concomitante, pero se recomendó evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ni de corticoesteroides. Se incluyó por primera vez el uso de tratamiento profiláctico con hidroxiclороquina para el personal médico de alto riesgo, solo si tenían un resultado negativo de la prueba rápida IgM/IgG para el diagnóstico de la COVID-19. Además, se indicó que trabajadores que hayan participado directamente en la atención de casos sospechosos o confirmados podrían consumir hidroxiclороquina vía oral (400 mg el primer día, seguido de 400 mg semanal por 7 semanas), mientras que los contactos domiciliarios de casos confirmados podrían consumir hidroxiclороquina (400 mg el primer día, seguido de 400 mg semanal por 3 semanas). Se incluyeron, además, otros grupos que podrían consumir el tratamiento profiláctico, porque se consideraban, por la naturaleza de su residencia o actividad, como poblaciones de alto riesgo.(50)

Debido a esto es que el 20 de abril fue promulgada la Resolución Ministerial 209/2020-MINSA. en la que se retiró el tratamiento profiláctico por completo, basado en la ausencia de suficientes estudios que justifiquen su recomendación.(51) El 29 de abril se publicó la Resolución Ministerial 240/2020-MINSA. en la que se incluyó tratamiento farmacológico para el proceso inflamatorio denominado “tormenta de citoquinas”. El que se caracteriza por una respuesta inflamatoria no controlada que tiene como resultado la liberación de grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas por parte de macrófagos activados, lo cual puede conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo multiorgánico y finalmente la muerte del paciente. La resolución indica que

los marcadores de inflamación que hay que monitorear en los pacientes con la COVID-19 son linfopenia (< 800 células/ μL), proteína C reactiva (> 100 mg/dL), ferritina (> 700 ng/mL), dímero D (> 1000 $\mu\text{g/mL}$) y deshidrogenasa láctica DHL, 350 U/L). Se recomendó el uso de metilprednisolona para el manejo de casos más severos con el siguiente régimen: 500 mg endovenoso cada 24 horas por 3 días, seguido de 1 mg/kg cada 12 horas por 5 días. Si la metilprednisolona no estuviera disponible, se indicó que podría usarse dexametasona 20 mg endovenoso cada 24 horas por 4 días, haciendo la acotación de que se debe evaluar cada caso de manera individual teniendo en cuenta las contraindicaciones y evaluando los riesgos y beneficios. Para los casos severos diagnosticados con la COVID-19 con SDRA e incremento de IL-6 a más de 40 pg/mL o dímero D superior a 1500 mg/mL o en incremento se recomendó usar tocilizumab en 1 dosis única endovenosa de 600 mg para pacientes con peso igual o mayor a 75 kg o de 400 mg para pacientes con peso menor a 75 kg. Se hizo la salvedad de que no era recomendable el uso de tocilizumab en casos de neutropenia (< 500), plaquetopenia ($< 500\ 000$) o sepsis por patógenos no COVID-19. Además, se indicó que la COVID-19 puede predisponer a complicaciones tromboembólicas y en base a eso se recomendó que en:

- Casos severos de COVID-19 con signos o evidencia de evento tromboembólico y anticoagulación plena: se recomienda terapia con enoxaparina (1 mg/kg subcutáneo cada 12 horas). En pacientes mayores de 75 años se indica usar 0,75 mg/kg subcutáneo. Ajustar en caso de falla renal.
- Casos moderados con factores de riesgo para eventos tromboembólicos y anticoagulación intermedia: se recomienda usar enoxaparina (1 mg/kg subcutáneo cada 24 horas). Ajustar en caso de falla renal.
- Casos moderados sin factores de riesgo para eventos tromboembólicos y anticoagulación intermedia: se ajusta en caso de fallo renal bajo el siguiente régimen:
 - Pacientes < 80 kg, enoxaparina (40 mg subcutáneo cada 24 horas)
 - Pacientes ≥ 80 kg y < 100 kg, enoxaparina (60 mg subcutáneo cada 24 horas)
 - Pacientes > 100 kg, enoxaparina (40 mg subcutáneo cada 12 horas)
- Casos leves que tienen manejo ambulatorio: se recomienda anticoagulación profiláctica si es que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos bajo el mismo régimen que en casos moderados sin factores de riesgo para eventos tromboembólicos.(52)

El último punto causó que la Sociedad Peruana de Hematología publicara 2 comunicados, con fecha 22 de mayo, hacia al Ministerio de Salud del Perú. En estos comunicados se exhortó al Ministerio de Salud que indicara que la warfarina no es parte del tratamiento de la COVID-19 y solicitó que no se fomente la automedicación de anticoagulantes porque ya se habían reportado casos de pacientes hospitalizados con hemorragias severas por automedicación de anticoagulantes que requieren prescripción médica.(53)

Riesgos de los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos aprobados por Perú

Conocer los fármacos utilizados en los esquemas y guías de tratamientos emitidos por los ministerios de salud de Perú y Bolivia para el manejo de pacientes con la COVID-19, las indicaciones aprobadas, su aplicación para esta enfermedad, dosis máxima y contraindicaciones permiten ilustrar los riesgos potenciales del uso de estos medicamentos.

- Azitromicina: es un macrólido de amplio espectro usado para tratar infecciones como por *Mycobacterium avium*, bronquitis y, neumonía. Aunque no hay evidencia sólida que respalde el uso de azitromicina para COVID-19(54,55) se utiliza en combinación con hidroxiclороquina o cloroquina. Su uso farmacológico aprobado es para sinusitis bacteriana aguda y otitis media bacteriana aguda (faringitis, amigdalitis; bronquitis, neumonía adquirida en la comunidad, foliculitis, celulitis, erisipelas, uretritis y eritema migratorio).

Aprobado: para uso en pacientes con la COVID-19 por Resolución Ministerial 270/2020-MINSA. Contraindicaciones: pacientes alérgicos a cualquier antibiótico macrólidos, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática e insuficiencia renal.(54)

- Enoxaparina: es un anticoagulante derivado de la heparina. Su uso farmacológico aprobado es para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, para profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. En el esquema de la COVID-19 se está usando para la profilaxis de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, y otros eventos cardiovasculares.(55)

Aprobado: para uso en pacientes con la COVID-19 para profilaxis de la enfermedad tromboembólica por Resolución Ministerial 240/2020-MINSA en Perú

Toxicología: se ha reportado un caso de toxicidad renal a una dosis de 200 mg/kg vía SC 2 veces al día en un paciente con obesidad mórbida(56)

Contraindicaciones: insuficiencia hepática e insuficiencia renal(55)

- Fosfato de cloroquina: es una aminoquinolina. Su uso farmacológico aprobado es para el tratamiento de malaria, paludismo, artritis reumatoidea, lupus, lambliasis, amebiasis extraintestinal, distoma hepático, paragonimiasis y leishmaniosis mucosa americana. Actualmente está incluido en los esquemas de tratamiento de la COVID19 en todo el mundo, aun así, los escasos estudios que existen reportaron recientemente que el fosfato de cloroquina eleva el riesgo de mortalidad.(57)

Aprobado por: Perú Resolución Ministerial 270/2020-MINSA. Toxicología: en caso de sobredosis pueden ocurrir síntomas de intoxicaciones por 30 minutos.

Contraindicaciones: pacientes con enfermedades oculares, psoriasis, neurológicas y hematológicas. Embarazo y lactancia.

- Hidroxicloroquina: Es una 4-aminoquinolina, análogo de la cloroquina. Su uso farmacológico aprobado es contra el paludismo. En el esquema de la COVID-19 se está usando ampliamente alrededor del mundo. Los últimos estudios no reportaron un beneficio por su uso en el tratamiento de esta enfermedad.(58)

Aprobado: para uso en pacientes con la COVID-19 por Resolución Ministerial 240/020-MINSA en Perú

Toxicología: en caso de sobredosis puede ocurrir síntomas de intoxicaciones por 30 minutos.

Contraindicaciones: pacientes con enfermedades oculares, psoriasis, neurológicas y hematológicas, embarazo y lactancia.

- Ivermectina: es un antiparasitario. Su uso farmacológico aprobado es para infecciones parasitarias como microfilariosis, estrongiloidiasis, escabiosis y pediculosis en humanos y animales. Se ha reportado que suprime la replicación de varios virus de ARN(59)) incluido el VIH, Chikungunya virus y el virus de la fiebre amarilla, así también del SARS-CoV-2 in vitro.(60,61)

Aprobado: para uso en pacientes con la COVID-19 por Resolución Ministerial 270/2020-MINSA en Perú

Toxicología: dosis recomendadas en niños de más de 15 kg y adultos: 150 µg/kg, dosis única.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo, embarazo y lactancia.

- Lopinavir y ritonavir: ambos son inhibidores de una proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su uso farmacológico aprobado es para pacientes con VIH-1. Se ha reportado que la combinación de lopinavir y ritonavir tienen actividad inhibitoria in vitro contra el SARS-CoV,(62) que causa la enfermedad conocida como SARS. El ritonavir se combina con lopinavir para aumentar su vida media plasmática, pero ensayos clínicos muestran que no hay un efecto clínico en pacientes con la COVID-19 severa.(63)

Toxicología: dosis recomendada 400 mg para lopinavir y 100 mg para ritonavir.

Contraindicaciones: insuficiencia hepática, lactancia.

- Plasma hiperinmune / convaleciente: se extrae mediante un proceso llamado aféresis el cual se aplica a personas sobrevivientes que se han recuperado de la enfermedad de interés. Su uso farmacológico aprobado es para enfermedades infecciosas. Se basa en que el plasma de la persona convaleciente de la COVID-19 desarrolla anticuerpos neutralizantes contra el agente causal,(64) en este caso el SARS-CoV-2. Este plasma convaleciente se administra a los individuos con la enfermedad donde los anticuerpos neutralizan las partículas del virus, bloquean el acceso a las células no infectadas y activan mecanismos efectores potentes causando una reducción de los síntomas y la mortalidad.(55,65)

Toxicología: ninguna. Contraindicaciones: hay un riesgo de una infección inadvertida con otro patógeno.

II.2. Antecedentes investigativos

Título: Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19

Autor: María Eugenia Nemeth-Kohanszky, Carolina Paz Matus-Abásolo y Rolando Rafael Carrasco-Soto

Resumen:El 8 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades anunció oficialmente la identificación de una nueva cepa de coronavirus

(SARS-CoV-2) como el patógeno causante de la pandemia mundial de COVID-19. Las principales manifestaciones clínicas producidas por SARS-CoV-2 se encuentran ampliamente descritas en la literatura, sin embargo, la información acerca de las alteraciones que podrían producirse a nivel oral, es escasa. Se ha sugerido que la cavidad oral es un perfecto hábitat para la invasión por SARS-CoV-2 debido a la especial afinidad que tiene el virus por células con los receptores para la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) como son las del tracto respiratorio, mucosa oral, lengua y glándulas salivales, pudiendo afectar, de este modo, el funcionamiento de las glándulas salivales, las sensaciones del gusto, olfato y la integridad de la mucosa oral. El nuevo coronavirus tendría la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral, lo que sumado a un sistema inmune deprimido permitiría la colonización por infecciones oportunista. Se ha establecido que un correcto higiene oral podría disminuir la incidencia y gravedad de las principales complicaciones del COVID-19. El objetivo de este estudio es realizar una revisión y análisis de la evidencia disponible en relación a las manifestaciones orales a nivel de las mucosas, trastornos de las glándulas salivales y alteraciones en el sistema olfatorio y gustativo en el contexto de la infección por SARS-CoV-2.

Enlace:https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400555&lng=es

Título: Fármacos de uso frecuente en dermatología como terapia para COVID-19

Autor: M. Ortega-Peña, R. González-Cuevas

Resumen: Frente a la necesidad de encontrar una alternativa terapéutica que logre disminuir el impacto negativo de la COVID-19 y mejore el pronóstico actual de los pacientes, investigadores de todo el mundo se esfuerzan por aportar información que nos acerque a esta meta. Dentro de los potenciales fármacos, existen algunos de uso frecuente en dermatología: los antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina), la ivermectina, los antiandrógenos y la melatonina. Tanto estos como otros tratamientos se encuentran en la mira de la comunidad científica, siendo algunos foco de polémica y controversia. En el

presente trabajo realizamos una revisión breve de los fármacos previamente mencionados, presentando los más recientes hallazgos con relación a su uso en la COVID-19.

Enlace: <https://www.actasdermo.org/es-farmacos-uso-frecuente-dermatologia-como-articulo-S0001731020303811>

Título: El impacto de la enfermedad infecciosa por coronavirus 19 (COVID-19) en la salud bucal

Autor: Arkadiusz Dziedzic, Roberto Wojtyczka

Resumen: Los servicios de salud de todo el mundo se enfrentan a una situación sin precedentes como resultado del brote global de COVID-19. Los esfuerzos de investigación conjuntos urgentes con respecto a las pruebas rápidas de SARS-COV-2, el diagnóstico preciso, especialmente el reconocimiento temprano y el tratamiento efectivo de las complicaciones potencialmente mortales serían muy deseables para la humanidad y la fuerza laboral médica de todo el mundo que intenta combatir una pandemia global actual. amenaza. Debido al efecto complejo indirecto, las terapias intensificadas de COVID-19 y el tratamiento con múltiples fármacos, se cree que algunas afecciones orales podrían verse agravadas por la enfermedad de COVID-19, en particular aquellas con etiología autoinmune, vinculadas a un sistema inmunitario comprometido o farmacoterapia a largo plazo.

Enlace: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.13359>

II.3. OBJETIVOS

II.3.1. Objetivo General

Determinar la autopercepción de las manifestaciones orales del tratamiento preventivo o terapéutico para COVID-19 con la automedicación de dióxido de cloro e ivermectina en pacientes de la consulta privada Puno 2022.

II.3.2. Objetivo Específico

- Identificar la autopercepción de las manifestaciones orales en tratamientos preventivos o terapéuticos para Covid-19 con dióxido de cloro en pacientes de la consulta privada Puno 2022.

- Identificar la autopercepción de las manifestaciones orales en tratamientos preventivos o terapéuticos para Covid-19 con Ivermectina en pacientes de la consulta privada Puno 2022.

II.4. HIPOTESIS.

Dado que, el dióxido de cloro es utilizado para eliminar bacterias y otros microorganismos en el agua siendo un potente reactivo y la ivermectina es un medicamento para tratar parásitos y piojos debe ser evidente las manifestaciones orales que se producen después de una automedicación.

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL DE LA INVESTIGACIÓN

III.1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

III.1.1. *Materiales, equipos y reactivos:*

- Materiales de escritorio.
- Laptop
- cámara web 1080mp
- Formulario de ficha epidemiológica.
- Formulario del consentimiento informado.
- Lápiz
- Libreta de notas
- Horario de disponibilidad

III.1.2. *Técnicas:*

- Se elaborará un consentimiento informado de investigación que se le explicará al paciente durante la entrevista y llenado de ella de forma virtual, previamente antes de someterlo a la ficha de evaluación de las manifestaciones orales.
- Se utilizará una ficha de evaluación de las manifestaciones orales la cual consta de seis partes, siendo la sexta parte la que corresponde a la autopercepción

- Con un tono de voz claro y comprensible se dará lectura lenta y pausada para asegurarse que comprendan lo que se les está cuestionando, mientras se anota la respuesta marcando con una X en las casillas Si/No respectivamente. Del cual también se estará observando las expresiones del paciente en cada una de ellas.

III.2.- CAMPO DE VERIFICACIÓN

III.2.1. UBICACIÓN ESPACIAL: La provincia de Puno

III.2.2. UBICACIÓN TEMPORAL

III.2.3. UNIDADES DE ESTUDIO

- ❖ Constituido por 235.110 habitantes de la ciudad de Juliaca, reporte obtenido del último censo del INEI 2017(66) Se determinará la muestra por muestreo probabilístico calculándose el tamaño de la muestra; luego se seleccionó las unidades muestrales por muestreo aleatorio simple utilizando la siguiente fórmula para determinar el tamaño de la muestra.

$$n = \frac{NPOZ^2}{(N-1)^2 e^2 + PQZ^2}$$

- ❖ Donde:
- ❖ n = Tamaño de la muestra
- ❖ e = error de precisión
- ❖ P = Prevalencia
- ❖ Z = Nivel de confianza (95%)
- ❖ Q = 1 - P
- ❖ N = Población total de habitantes
- ❖ N = 384
- ❖ Tamaño muestral n=384 pero;
- ❖ Utilizaremos una muestra ajustada a las pérdidas de 400
- ❖ **Unidades de análisis y observación**
Constituido por los 400 habitantes a examinar
- ❖ **Criterios de inclusión**

- Presentan los consentimientos informados firmados por sus apoderados o por ellos mismos en el caso de personas mayores de edad
- Pacientes que consumieron ivermectina o dióxido de cloro.

❖ **Criterios de exclusión**

- Pacientes con alteraciones psicológicas
- Pacientes con enfermedades sistémicas
- Pacientes que no aceptaron el consentimiento informado.

III.3. Criterios de recolección de datos

Recursos Institucionales : INEI, clínicas y consultorios particulares.

Recursos humanos : Examinadores y tutores

Recursos Financieros : Autofinanciado

III.3 ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó una matriz de sistematización con los datos codificados a cifras numéricas convencionales para su mejor manipulación y toda la parte estadística se realizó en el programa Microsoft Excel y el paquete estadístico SPSS.

7. Elaboración de la discusión y conclusión.									X	
8. Presentación del Borrador de tesis										X

CAPÍTULO V

BIBLIOGRAFIA BÁSICA

1. Amorim dos Santos J, Costa Normando A. Lesiones de la mucosa oral en un paciente con COVID-19: ¿nuevos signos o manifestaciones secundarias? - ScienceDirect. International Journal of Infectious Diseases. 2020;97:326-8.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
3. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 15 de mayo de 2003;348(20):1953-66.
4. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DAT, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. N Engl J Med. 1 de agosto de 2013;369(5):407-16.
5. Ena J, Wenzel RP. Un nuevo coronavirus emerge. Rev Clin Esp. marzo de 2020;220(2):115-6.
6. Graham BS, Mascola JR, Fauci AS. Novel Vaccine Technologies: Essential Components of an Adequate Response to Emerging Viral Diseases. JAMA. 10 de abril de 2018;319(14):1431-2.

7. Pareja Cruz A, Luque Espino JC, Pareja Cruz A, Luque Espino JC. Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19. Horiz Méd Lima [Internet]. abril de 2020 [citado 17 de octubre de 2020];20(2). Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. julio de 2020;56(1):105949.
9. Ortega-Peña M, González-Cuevas R. Fármacos de uso frecuente en dermatología como terapia para COVID-19. Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. 10 de octubre de 2020 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731020303811>
10. Automedicación Datos del descriptor MeSH [Internet]. 1999 [citado 30 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D012651>
11. Galán TA. El rol del farmacéutico en automedicación. Uso de medicamentos: análisis desde la experiencia en España. Pharm Care Esp. 1999;1:157-64.
12. Una “iglesia”, charlatanes y varias víctimas: la historia detrás del dióxido de cloro | EL ESPECTADOR [Internet]. [citado 30 de agosto de 2020]. Disponible en:
<https://www.elespectador.com/coronavirus/una-iglesia-charlatanes-y-varias-victimas-la-historia-detras-del-dioxido-de-cloro-articulo-918265/>
13. Zegarra L, Caffaratti M. El dióxido de cloro no es un medicamento ni está aprobado por autoridades sanitarias. 6 de agosto de 2020; Disponible en:
<https://rdu.unc.edu.ar/handle/11086/15856>
14. Deininger RA, Ancheta A, Ziegler A. DIÓXIDO DE CLORO R.A. Deininger A. Ancheta A. Ziegler Escuela de Salud Pública The University of Michigan Ann Arbor, Michigan,. 1998 [citado 30 de agosto de 2020]; Disponible en:

http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:NEMbIhFtqT4J:scholar.google.com/+Dioxido+de+cloro+&hl=es&as_sdt=0,5

15. Orozco Gonzales C, Duque Zapata N. USO DE IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19: [Internet]. 2020 [citado 30 de agosto de 2020]. Disponible en: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:MKB5Zj6eF1EJ:scholar.google.com/+Covid+y+uso+de+ivermectina&hl=es&as_sdt=0,5
16. Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Propiedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19. Arch Bronconeumol [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 30 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340065/>
17. Ramos RQ, Bastos JL, Peres MA, Ramos RQ, Bastos JL, Peres MA. Diagnostic validity of self-reported oral health outcomes in population surveys: literature review. Rev Bras Epidemiol. septiembre de 2013;16(3):716-28.
18. Blicher B, Joshipura K, Eke P. Validación de la enfermedad periodontal autoinformada: una revisión sistemática - B. Blicher, K. Joshipura, P. Eke, 2005. J Dent Res. 2005;10:881-890.
19. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Á. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? Anales Sis San Navarra [Internet]. 2011 [citado 17 de octubre de 2020];34(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1137-66272011000100007
20. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 24 de febrero de 2020;12(1):1-5.
21. Dziedzic A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. Oral Dis [Internet]. [citado 17 de octubre de 2020];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.13359>
22. Suzuki A, Iwata J. Molecular Regulatory Mechanism of Exocytosis in the Salivary Glands. Int J Mol Sci. octubre de 2018;19(10):3208.

23. Aitken-Saavedra JP, Olid C, Escobar A, Parry Y, Duarte da Silva K, Morales-Bozo I, et al. Características salivales y estado sistémico de sujetos con xerostomía. *Rev Clínica Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. agosto de 2017;10(2):118-20.
24. Pedrosa M da S, Sipert CR, Nogueira FN, Pedrosa M da S, Sipert CR, Nogueira FN. Salivary Glands, Saliva and Oral Findings in COVID-19 Infection. *Pesqui Bras Em Odontopediatria E Clínica Integrada* [Internet]. 2020 [citado 17 de octubre de 2020];20. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1983-46322020001500800&lng=en&nrm=iso&tlng=en
25. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol*. 2020;104821-104821.
26. Parma V, Ohla K, Veldhuizen M, Niv M, Kelly C, Bakke A. Más que el olfato: el COVID-19 se asocia con un deterioro severo del olfato, el gusto y la quimietesis | Sentidos químicos | Académico de Oxford. *Chemical Senses*. 2020;45(7):609–622.
27. Montastruc J-L, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. *Therapie*. abril de 2016;71(2):257-62.
28. Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/473587-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-personas-afectadas-por-covid-19-en-el-peru>
29. Cecilia MJ, García-Estañ J, Atucha NM. La automedicación en estudiantes del Grado en Farmacia. *Educ Médica*. 1 de septiembre de 2018;19(5):277-82.
30. Urrunaga-Pastor D, Benites-Zapata VA, Mezones-Holguín E. Factors associated with self-medication in users of drugstores and pharmacies in Peru: an analysis of the National Survey on User Satisfaction of Health Services, ENSUSALUD 2015. *F1000Research*. 24 de enero de 2020;8:23.
31. Tyrrell D a. J, Bynoe ML. CULTIVATION OF VIRUSES FROM A HIGH PROPORTION OF PATIENTS WITH COLDS. *The Lancet*. 8 de enero de 1966;287(7428):76-7.

32. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278-80.
33. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clínica Esp* [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 20 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520300928>
34. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. marzo de 2020;579(7798):265-9.
35. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. marzo de 2020;579(7798):270-3.
36. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 21 de febrero de 2020;296(2):E15-25.
37. Alertas epidemiológicas 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/includes/boletin/alertas2020.html>
38. infobae. Confirmaron los dos primeros casos de coronavirus en Bolivia [Internet]. infobae. 2020 [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: </america/america-latina/2020/03/11/confirmaron-los-dos-primeros-casos-de-coronavirus-en-bolivia/>
39. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 7 de marzo de 2020;395(10226):809-15.
40. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):514-23.

41. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 30 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>
42. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 31 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
43. Bianco A, Buckley AB, Overbey J, Smilen S, Wagner B, Dinglas C, et al. Testing of Patients and Support Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Before Scheduled Deliveries. *Obstet Gynecol*. agosto de 2020;136(2):283–287.
44. Noh JY, Yoon JG, Seong H, Choi WS, Sohn JW, Cheong HJ, et al. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration. *J Infect*. 1 de noviembre de 2020;81(5):816-46.
45. Affairs O of R. Fraudulent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Products. FDA [Internet]. 29 de octubre de 2020 [citado 31 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams/fraudulent-coronavirus-disease-2019-covid-19-products>
46. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 28 de abril de 2020;5(1):1-3.
47. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 1 de agosto de 2020;81(2):318-56.
48. Decreto Supremo N° 094-2020-PCM [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/pcm/normas-legales/584231-094-2020-pcm>

49. Resolución Ministerial N° 139-2020-MINSA [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/465962-139-2020-minsa>
50. Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
51. Resolución Ministerial N° 209-2020-MINSA [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/482998-209-2020-minsa>
52. Resolución Ministerial N° 240-2020-MINSA [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/542922-240-2020-minsa>
53. Recomendaciones de la Sociedad Peruana de Hematología al Ministerio de Salud del Perú [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://sph-peru.org/recomendaciones-de-la-sociedad-peruana-de-hematologia-al-ministerio-de-salud-del-peru/>
54. Gbinigie K, Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. BJGP Open [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 8 de noviembre de 2020];4(2). Disponible en: <https://bjgpopen.org/content/4/2/bjgpopen20X101094>
55. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 1 de julio de 2020;19(7):102554.
56. Chawla LS, Moore G, Seneff MG. Incomplete Reversal of Enoxaparin Toxicity by Protamine: Implications of Renal Insufficiency, Obesity, and Low Molecular Weight Heparin Sulfate Content. *Obes Surg.* 1 de mayo de 2004;14(5):695-8.

57. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai M-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm*. 1 de septiembre de 2020;17(9):1472-9.
58. Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol*. 1 de junio de 2020;82(6):e221.
59. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect*. 1 de mayo de 2020;35:100684.
60. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 1 de junio de 2020;178:104787.
61. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res*. 1 de junio de 2020;178:104805.
62. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 1 de marzo de 2004;59(3):252-6.
63. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 18 de marzo de 2020 [citado 8 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>
64. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 8 de noviembre de 2020];59(3). Disponible en: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(20\)30079-3/abstract](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(20)30079-3/abstract)

65. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(9):1475-83.

66. Perú: crecimiento y distribución de la población total 2017 INEI [Internet]. [citado 16 de agosto de 2020]. Disponible en:
https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1539/cap01.pdf