



Selección de tratamiento contra el Covid 19 a través de un análisis neutrosófico

Treatment selection against Covid 19 through neutrosophic analysis

María Fernanda Latorre Barragán¹, María José Guzmán Chango², and Josué Sebastián Chasi Benavides³

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9280-705X>
E-mail: ua.marialatorre@uniandes.edu.ec

² Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9180-241X>
E-mail: ma.mariajgc89@uniandes.edu.ec

³ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2694-9241>
E-mail: ma.josuescb@uniandes.edu.ec

Resumen. Desde la aparición en China del virus del SARS-CoV-2, en diciembre del 2019, el mundo cambió para todos. A pesar de mantenerse en cuarentena y ejecutar estrategias preventivas para impedir el aumento de casos positivos frente a la pandemia, los individuos empezaron a manifestar preocupación. No solamente por el bajo déficit de estrategias sanitarias, sino por el riesgo de muerte que este virus ocasiona. En la actualidad se ha registrado una rápida propagación de esta nueva enfermedad, con un incremento exponencial del número de casos y muertes. Así fue, como muchas personas comenzaron a utilizar diferentes fármacos con el fin de disminuir los síntomas o evitar la replicación viral. En la actualidad se estudian y evalúan varios tratamientos ya existentes con anterioridad, en aras de agilizar una solución ante la enfermedad, considerando que crear nuevos fármacos requiere de años de pruebas, recursos y ensayos. El uso de las herramientas multicriterio, y de la neutrosofía, permitieron determinar los medicamentos usados a nivel internacional con mejores posibilidades de aplicación, de acuerdo a los criterios de evaluación concebidos.

Palabras Claves: SARS-CoV-2, pandemia, fármacos, herramientas multicriterio, neutrosofía

Abstract. Since the emergence of SARS-CoV-2 virus in China in December 2019, the world has changed for everyone. Despite staying in quarantine and executing preventive strategies to prevent the increase of positive cases in the face of the pandemic, individuals began to express concern. Not only because of the low deficit of health strategies, but also because of the risk of death caused by this virus. At present, there has been a rapid spread of this new disease, with an exponential increase in the number of cases and deaths. Thus, many people began to use different drugs in order to reduce symptoms or prevent viral replication. Currently, several existing treatments are being studied and evaluated in order to speed up a solution to the disease, considering that creating new drugs requires years of testing, resources and trials. The use of multi-criteria tools and neutrosophy made it possible to determine the drugs used at international level with the best application possibilities, according to the evaluation criteria conceived.

Keywords: SARS-CoV-2, pandemic, drugs, multicriteria tools, neutrosophy.

1. Introducción

En diciembre de 2019 un grupo de pacientes, entre ellos trabajadores de un mercado de alimentos, fueron reportados por presentar cuadros clínicos de neumonía severa de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China. Esta infección, ahora conocida como Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV 2), alcanzó a propagarse en el resto de la provincia de Hubei y después en el mundo entero, declarándose pandemia mundial el 11 de marzo de 2020.

A medida que nuevos casos de COVID-19 surgían, se reportaban en detalle una gran variedad de cuadros clínicos. Estos últimos son capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria inicial que, al no ser controlada,

produce hipercitocinemia, deterioro inflamatorio sistémico y, en algunas ocasiones, falla orgánica múltiple. Por esta razón, esta infección es considerada una patología de enorme dificultad para tratar y con un gran efecto sobre la morbimortalidad mundial.[1]

Para el 30 de enero del 2020, el Director General de la OMS en sus declaraciones, declaró al COVID-19 como una emergencia de salud pública, de gran relevancia internacional, conforme con el Reglamento Sanitario Internacional (2005). El primer caso confirmado en la región de las Américas, se registró en los Estados Unidos, en fecha 20 de enero del 2020, mientras que Brasil reportó el primer caso correspondiente a América Latina y el Caribe, en fecha 26 de febrero del 2020. El COVID-19 a partir de ese momento se ha propagado a los 54 países y territorios de la región de las Américas. Hasta el 4 de mayo del 2020 la Organización Mundial de la Salud había registrado un total de 1.477.448 casos confirmados. Además de un total de 86.342 muertos y el virus presente en los 54 países, zonas y territorios contados con fines epidemiológicos. [2]

El SARS-COV 2 es altamente contagioso y transmitible entre los humanos. Su modo de transmisión es aéreo por contacto directo e indirecto con gotas de Flüge por vías respiratorias superiores. Esta forma de propagación influyó en la rápida expansión geográfica de SARS-COV 2, por lo que la OMS declaró emergencia sanitaria. Fue justificada en base al impacto que podría tener esta infección a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados, en donde la atención hospitalaria y sanitaria es limitada. Al momento en que la OMS declaró enfermedad pandémica al COVID-19 o infección por SARS-COV 2, ya se habían registrado 81.181 casos con 3.277 fallecidos con una tasa de mortalidad de 4,04% en China.

La respuesta científica para conocer al SARS-COV 2 y la infección que causa fue rápida, a pesar de ello, existen ciertos temas inconclusos o con información fragmentada. Por ejemplo, varios estudios realizados en diversos territorios detallan los componentes de peligro y el pronóstico de esta patología. Estos pueden variar por condiciones propias de la salud pública o factores dependientes de la ubicación geográfica. Estos escenarios no han permitido la generación de recomendaciones terapéuticas sólidas que puedan ser usadas en la población a nivel global.

En cuanto al SARS-CoV 2, aun en la actualidad se realizan estudios que buscan describir los procesos biológicos que producen cambios y daños dentro del ser humano para poder establecerse. Es así como se conoce que el virus tiene un período de incubación que oscila entre 2 a 14 días, con un promedio de 5 y 7 días en el que se presenta el cuadro clínico.[3]

La presencia de SARS-COV 2 no siempre produce sintomatología ya que algunos pacientes no reportan ningún signo ni síntoma de la infección. A estos pacientes se los clasifica como infectados asintomáticos. Por otra parte, los pacientes infectados que presentan signos y síntomas de COVID-19 no siempre son calificados con la misma gravedad. Así, la sintomatología causada por COVID-19 puede ser clasificada como leve, severa, grave y crítica.[4]

Algunos de los síntomas clínicos que varían en gravedad son: fiebre a nivel general y sistémica, disnea, tos seca, fatiga, diarrea, pérdidas súbitas del olfato y gusto y algunos otros que se consideran menos comunes. Otros cuadros más graves se caracterizan por neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis e incluso el choque séptico. Alrededor del 10 % de los pacientes no logran controlar y neutralizar la infección, lo que permite el avance del virus del tracto respiratorio superior al tracto respiratorio inferior. Así se desarrolla en el paciente la neumonía, que puede llegar a ser severa, con crítica e inestable hemodinámica, que se caracteriza por un fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica. En este punto, las complicaciones del paciente disminuyen su probabilidad de vida [4], [5].

Esta pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) plantea a todos los niveles (internacional, nacional y regional) nuevos retos en la gestión sanitaria, que en la actualidad presenta múltiples incertidumbres. Uno de estos retos más resaltantes se refiere a la terapia farmacológica más idónea. Se busca que beneficie la curación de los pacientes contagiados y prevenir la infección en la población que se encuentra sana. La realidad actual es que no existe ningún tratamiento farmacológico específico para el tratamiento COVID-19 cuya eficacia y seguridad se encuentre demostrada en estudios de calidad contrastada. Sin embargo, existen algunas alternativas propuestas desde un enfoque experimental con la finalidad de que sean útiles en el tratamiento de esta enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (2020) ha dejado claro que en la actualidad no existe ningún medicamento autorizado para el tratamiento o la prevención de la COVID-19. Aclaran que, hasta la fecha, no es recomendable ningún medicamento específico para la prevención o el tratamiento de la infección. No obstante, es fundamental atender adecuadamente a las personas contagiadas por este virus a los fines de aliviar y tratar la sintomatología que se presente y administrar las medidas de apoyo optimizadas a aquellos pacientes que presenten síntomas graves. Asimismo, se encuentran en estudio algunos tratamientos específicos que se probarán en ensayos clínicos.[6]

En este orden de ideas, el tratamiento farmacológico se indica en base a medicamentos usados para otras enfermedades y que, dada su composición, podrían ser útiles en el tratamiento de este nuevo coronavirus. Una característica común de los medicamentos utilizados para el Covid 19 hasta la actualidad, es que la mayoría de estos medicamentos son antivirales y en muchos países han reportado su efectividad.

La cantidad tan grande de contagios y muertes y una distribución mundial tan extensa, el desconocimiento general de muchos aspectos tanto del virus, como de la enfermedad y la premura por encontrar soluciones que normalicen la salud de la población mundial, ha llevado a los investigadores y las agencias de salud pública a que en lugar de crear compuestos desde cero, se encuentran en la búsqueda de reutilizar medicamentos ya aprobados para otras enfermedades y de los cuales se sabe que son, en gran medida seguros. Asimismo, se encuentran analizando medicamentos no aprobados que han funcionado bien en estudios con animales y usados contra los otros dos coronavirus mortales.[6]

En atención a estos los fármacos utilizados internacionalmente con éxito en el tratamiento del COVID-19 y respaldados por estudios de carácter científico, se desarrollará la presente investigación [5]–[7]. Ellos son:

Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina pertenece a la tipología de medicamentos nombrados antimaláricos. Es usada en la prevención y tratamiento de los ataques agudos de malaria. Asimismo, se utiliza para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y discoide, así como para tratar la artritis reumatoide en aquellos pacientes cuyos síntomas persisten pese a otros tratamientos.

Actualmente, la hidroxicloroquina se está usando en ensayos clínicos relacionados con el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Recientemente se usó en un ensayo con pacientes para el tratamiento del COVID-19, el cual arrojó como resultado que el 100% de los pacientes tratados con este fármaco “en combinación con la azitromicina antibiótica macrólida se curaron virológicamente en comparación con el 57.1% en pacientes tratados con hidroxicloroquina sola, y 12.5% en el grupo control”.

En estudio relacionado con la consideración de eventos adversos graves en la prolongación de los tratamientos del COVID 19 [8], específicamente de la revisión del estudio de Gautret et al., quien administró hidroxicloroquina para el tratamiento de esta enfermedad, concluyó:

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- La cloroquina/hidroxicloroquina ha mostrado eficacia in vitro frente al COVID-19 pero no hay ensayos clínicos que corroboren su utilidad en la práctica clínica.
- El estudio de Gautret et al., a partir de 36 pacientes, ha mostrado una reducción significativa con hidroxicloroquina en la carga viral del COVID-19 a los 6 días de la inclusión.
- La adición de azitromicina se ha asociado a resultados aún más positivo.
- Es preciso considerar la posibilidad de eventos adversos graves (prolongación del intervalo QT, arritmias) asociados al uso de hidroxicloroquina y azitromicina.
- El uso masivo de estos fármacos fuera de indicación para el COVID-19 puede poner en riesgo el suministro ordinario para la malaria, lupus o artritis reumatoide. [8]

La OMS refiere que a pesar de que están en marcha varios ensayos de medicamentos, hasta el momento no se ha demostrado que la hidroxicloroquina ni ningún otro fármaco puedan curar o prevenir la COVID-19. El uso indebido de la hidroxicloroquina puede provocar graves efectos secundarios y problemas de salud e incluso causar la muerte.

Remdesivir

Remdesivir es un inhibidor análogo de nucleótidos de la ARN-polimerasa dependiente de ARN EBOV. Dyer y col. 2019, referidos por [8]“describieron los hallazgos preliminares de una tasa de mortalidad del 33% en 499 pacientes tratados con remdesivir contra la enfermedad por EBOV en las primeras etapas de la infección”. Asimismo, estos autores observaron una tasa de mortalidad del 75% de pacientes infectados no tratados durante el mismo período epidémico.

Por otra parte, [7] se refiere que el Remdesivir el cual fue diseñado originalmente para el tratamiento del ébola, no mostró ser efectivo. No obstante, parece tener potencial en el tratamiento de los coronavirus en base a pruebas de células cultivadas en laboratorios. Igualmente, existen reportes anecdóticos de que este tratamiento ha sido beneficioso en pacientes con COVID-19, sin embargo, no resulta suficiente con el propósito de aseverar que la droga es efectiva.

Por otro lado, a fines de abril 2020, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos emitió una aprobación de emergencia para el fármaco remdesivir a objeto de que se usara en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos con COVID-19. “El FDA se apresuró a aprobar remdesivir bajo disposiciones de uso de emergencia, después de que un ensayo federal demostró mejoras modestas en pacientes gravemente enfermos”. [7]

Lopinavir-Ritonavir

La combinación de lopinavir y ritonavir es usada junto con otros medicamentos con la finalidad de tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Lopinavir y ritonavir son del grupo de los medicamentos nombrados como inhibidores de la proteasa. Su efecto se produce al reducir la cantidad de VIH en la sangre. Al tomarse juntos ambos medicamentos, lopinavir y ritonavir, colaboran en aumentar la cantidad de lopinavir en el cuerpo a objeto de que el medicamento tenga un mayor efecto. “A pesar de lopinavir y ritonavir no cura el VIH, estos medicamentos pueden disminuir la probabilidad de desarrollar síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedades asociadas al VIH, como infecciones graves o cáncer”. [7]

Quedando claro el uso habitual en varios países de la combinación de lopinavir-ritonavir en el tratamiento del SIDA, es importante resaltar su importancia para el tratamiento del COVID 19. Ambas drogas son inhibidores de la proteasa del VIH, pero ritonavir también es un inhibidor de citocromo P450 y GP, un hecho que respalda las actividades farmacocinéticas y farmacodinámicas de lopinavir contra el VIH. Dicha combinación, más el interferón b-1b, se encuentra en la fase 2 para el tratamiento con MERS. [8]

Acerca del uso de lopinavir-ritonavir en el tratamiento del COVID 19, varios autores [9] realizaron el siguiente estudio: Un ensayo aleatorizado, controlado y abierto que incluyó a pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2, que causa la enfermedad respiratoria COVID-19 y una saturación de oxígeno (Sao2) del 94% o menos mientras respiraban a temperatura ambiente, aire o una relación de la presión parcial de oxígeno (Pao2) a la fracción de oxígeno inspirado (Fio2) de menos de 300 mm Hg. Un total de 199 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio se sometieron a aleatorización; 99 fueron asignados al grupo de lopinavir-ritonavir, y 100 al grupo de atención estándar.

Los autores concluyeron: en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave, no se observó ningún beneficio con el tratamiento con lopinavir-ritonavir más allá de la atención estándar. En conclusión, encontraron que el tratamiento con lopinavir-ritonavir no aceleró significativamente la mejoría clínica, redujo la mortalidad ni disminuyó la detección de ARN viral de la garganta en pacientes con COVID-19 grave. Estos datos iniciales deberían informar futuros estudios para evaluar este y otros medicamentos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Queda por determinar si combinar lopinavir-ritonavir con otros agentes antivirales, como se ha hecho en SARS5,20 y se está estudiando en MERS-CoV podría aumentar los efectos antivirales y mejorar los resultados clínicos.

Interferón

Autores [10], refieren acerca del interferón (INF) que se trata de un fármaco antineoplásico biológico, que se usa en el tratamiento de múltiples neoplasias hematológicas y enfermedades cutáneas. Descubierta en 1957 en Inglaterra, por un virólogo suizo llamado Jean Lindenmann. Se encuentran varios tipos de interferón en base a sus acciones inmunomoduladoras y antivirales. En la actualidad el INF cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para 6 indicaciones específicas: El sarcoma de kaposi (SK) relacionado al VIH, la hepatitis B, el condiloma acuminado, el linfoma folicular, la leucemia por células peludas y el melanoma.

Asimismo, estos autores, en abril de este año realizaron una búsqueda de la literatura relacionada con estudios científicos, con la finalidad de dar respuesta a la interrogante: ¿Cuál es la eficacia del Interferón en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de COVID-19?, donde concluyeron que no existe evidencia clínica en humanos acerca de la acción del interferón en las infecciones por los coronavirus SARS y MERS. Las propuestas farmacológicas recientes para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 se extrapolan de estos hallazgos in vitro. Las terapias de apoyo junto al uso de antivirales en la regulación inmune son importantes a tomarse en cuenta, principalmente en aquellos pacientes que se encuentran en estado grave y crítico. En estos podría mejorar la respuesta clínica y en algunos casos podría colaborar en evitar lesiones pulmonares residuales.

Los interferones (IFN) son proteínas que se unen a los receptores de las superficies celulares e inician cascadas de señalización JAK-STAT, con regulación transcripcional de genes controlados por interferones y efectos contra algunos virus como el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. Se describe que el interferón humano recombinante a2b tiene efectos inhibitorios sobre MERS-CoV y SARS-CoV. Los ensayos clínicos encontrados

hasta la actualidad, demuestran la eficacia y seguridad del interferón humano recombinante a2b en el tratamiento de pacientes con nueva infección por coronavirus. [8]

Oseltamivir

El oseltamivir es otro medicamento aprobado para el tratamiento de la gripe A y B; inhibe la neuramina-idasas viral y, en consecuencia, bloquea la liberación de partículas virales de las células huésped, reduciendo la propagación en el tracto respiratorio. Además, el uso de oseltamivir ya se informó durante la epidemia de COVID-19 en China, con o sin antibióticos y corticosteroides. El oseltamivir también se usa en un ensayo clínico con múltiples combinaciones con cloroquina y favipiravir, un análogo de nucleósido que es bien conocido como un medicamento antiviral de amplio espectro. Ha mostrado una CE50 de 61.88 μM contra SARS-CoV-2 y baja toxicidad ($\text{CC}_{50} > 400 \mu\text{M}$). [8]

Arbidol y Favipiravir

El Arbidol y el Favipiravir están entre los medicamentos recomendados por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de la COVID 19. Se llevó a cabo un estudio acerca del Arbidol en el tratamiento del COVID 19 [7], en el que refieren lo siguiente: Realizamos un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico. con pacientes adultos con COVID-19. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en un 1: 1 relación para recibir terapia convencional más Umifenovir (Arbidol) (200 mg * 3 / día) o Favipiravir (1600 mg * 2 / primer día seguido de 600 mg * 2 / día) durante 10 días.

El primer resultado fue la tasa de recuperación clínica del día 7. Latencia al alivio de la pirexia y la tos, la tasa de oxigenoterapia auxiliar (AOT) o ventilación mecánica no invasiva (NMV) fueron los resultados secundarios. Los datos de seguridad fueron recolectados durante 17 días. Conclusiones: En comparación con Arbidol, Favipiravir no mejora significativamente la tasa de recuperación clínica del día 7. El favipiravir se asocia con una latencia significativamente acortada para el alivio de pirexia y tos. Los efectos adversos asociados a los antivirales de Favipiravir son leves y manejables.

Vitamina C

Finalmente, la vitamina C tiene actividad antioxidante y puede reducir el estrés oxidativo y la inflamación. Efectos que mejoran la síntesis de vasopresores, mejoran la función de las células inmunes, mejoran la función endovascular y proporcionan modificaciones inmunológicas epigenéticas. Los ensayos clínicos han demostrado datos prometedores sobre la mejora de la mortalidad en la sepsis. No obstante, se necesitan estudios más extensos para validar estas conclusiones. [8]

La presente investigación busca identificar, de acuerdo al criterio de varios especialistas, reducir el compendio de medicamentos utilizados a nivel mundial, de los utilizados para contrarrestar el Covid-19. Como apoyo al proceso de la toma de decisiones, se emplean métodos de decisión multicriterios y la aplicación de la neutrosoffa. Paralelamente, se utilizan métodos de generación de ideas, la revisión a la base documental y bibliográfica. La primera sección del presente trabajo se centra en proveer una base teórica sobre los principales métodos empleados durante el estudio, posteriormente se procede a la aplicación de los métodos planteados tras lo cual se muestran los resultados obtenidos.

2. Método

Se definen, primeramente, algunos conceptos básicos sobre la teoría neutrosófica y su relación con el método multicriterios utilizado[11]–[15].

Definición 1 Sea X un espacio de puntos (objetos) con elementos genéricos en X denotados por x . Un conjunto neutrosófico de un solo valor (SVNS) A en X se caracteriza por la función de pertenencia de verdad $TA(x)$, la función de pertenencia de indeterminación $IA(x)$ y la función de pertenencia de falsedad $FA(x)$. Entonces, un SVNS A puede ser denotado por $A = \{x, TA(x), IA(x), FA(x) \mid x \in X\}$, donde $TA(x), IA(x), FA(x) \in [0, 1]$ para cada punto x en X . Por tanto, la suma de $TA(x)$, $IA(x)$ y $FA(x)$ satisface la condición $0 \leq TA(x) + IA(x) + FA(x) \leq 3$. [16], [17]. Por conveniencia, un número SVN se denota por $A = (a \ b \ c)$, donde $a, b, c \in [0, 1]$ y $a + b + c \leq 3$

Definición 2 Sea $A_1 = (a_1, b_1, c_1)$ y $A_2 = (a_2, b_2, c_2)$ dos números SVN, entonces la sumatoria entre A_1 y A_2 se define de la siguiente manera:

$$A_1 + A_2 = (a_1 + a_2 - a_1 a_2, b_1 b_2, c_1 c_2) \quad (1)$$

Definición 3 Sea $A_1 = (a_1, b_1, c_1)$ y $A_2 = (a_2, b_2, c_2)$ dos números SVN entonces la multiplicación entre A_1 y A_2 se define de la siguiente manera:

$$A_1 * A_2 = (a_1a_2, b_1 + b_2 - b_1b_2, c_1 + c_2 - c_1c_2) \tag{2}$$

Definición 4. Sea $A = (a,b,c)$ un número SVN y $\lambda \in \mathbb{R}$ un número real positivo arbitrario, entonces:

$$\lambda A = (1 - (1 - a)^\lambda, b^\lambda, c^\lambda), \lambda > 0 \tag{3}$$

Definición 5. Sea $A = \{A_1, A_2, \dots, A_n\}$ un conjunto de n números SVN, donde $A_j = (a_j, b_j, c_j)$ ($j= 1, 2, \dots, n$). el operador promedio ponderado neutrosófico de valor único en ellos se define por:

$$\sum_{j=1}^n \lambda_j A_j = \left(1 - \prod_{j=1}^n (1 - a_j)^{\lambda_j}, \prod_{j=1}^n b_j^{\lambda_j}, \prod_{j=1}^n c_j^{\lambda_j} \right) \tag{4}$$

Donde λ_j es el peso de A_j ($j= 1, 2, \dots, n$), $\lambda_j \in [0, 1]$ y $\sum_{j=1}^n \lambda_j = 1$

Definición 6. Sea $A^* = \{A_1^*, A_2^*, \dots, A_n^*\}$ un vector de n números SVN, tal que $A_j^* = (a_j^*, b_j^*, c_j^*)$ ($j= 1, 2, \dots, n$), y $B_i = \{B_{i1}, B_{i2}, \dots, B_{im}\}$ ($i= 1, 2, \dots, m$), ($j= 1, 2, \dots, n$). Entonces, la media de separación entre B_i and A^* basada en la distancia euclidiana se define de la siguiente manera:

$$s_i = \left(\frac{1}{3} \sum_{j=1}^n (|a_{ij} - a_j^*|)^2 + (|b_{ij} - b_j^*|)^2 + (|c_{ij} - c_j^*|)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \tag{5}$$

($i= 1, 2, \dots, m$)

Definición 7. Sea $A = (a,b,c)$ un número neutrosófico de valor único, una función de puntuación S de un valor neutrosófico de valor único, basada en el grado de pertinencia a la verdad, el grado de pertinencia a la inteterminación y el grado de pertinencia a la falsedad, se define mediante:

$$S(A) = \frac{1+a-2b-c}{2} \tag{6}$$

donde $S(A) \in [-1, 1]$

La función de puntuación S se reduce a la función de puntuación propuesta por [18] si $b = 0$ y $a + b \leq 1$.

El concepto de variable lingüística es muy útil para resolver problemas de toma de decisiones con contenido complejo. El valor de una variable lingüística se expresa como un elemento de su conjunto de términos. Dichos valores lingüísticos se pueden representar utilizando números neutrosóficos de un solo valor[1-3].

En el método, hay k -tomadores de decisiones, m -alternativas y n -criterios. Los tomadores de decisiones k evalúan la importancia de las m -alternativas bajo n -criterios y clasifican el desempeño de los n -criterios con respecto a declaraciones lingüísticas convertidas en números neutrosóficos de un solo valor. Los pesos de importancia basados en valores neutrosóficos de valor único de los términos lingüísticos se dan en la Tabla 1[4-6].

Variable Lingüística	SVNSs
Sin influencia/ No importante	(0.9;0.1;0.1)
Baja influencia/importante	(0.75;0.25;0.20)
Influencia media/importante	(0.50;0.5;0.50)
Alta influencia/importante	(0.35;0.75;0.80)
Muy alta influencia/importante	(0.10;0.90;0.90)

Tabla 1: Variable lingüística y números neutrosóficos de valor único (SVNSs). Fuente:[19]

El método TOPSIS para SVNS empleado consiste en lo siguiente [20]:

Suponiendo que $A = \{\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_m\}$ es un conjunto de alternativas y $G = \{\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n\}$ es un conjunto de criterios, se llevarán a cabo los pasos siguientes[7-9]:

Paso 1: Determinar la importancia relativa de los expertos. Para ello los especialistas evalúan según la escala lingüística que aparece en la Tabla 1, y se realizan los cálculos con su NNVU asociado, llámese $A_t = (a_t, b_t, c_t)$ al SVNS correspondiente al t -ésimo decisor ($t = 1, 2, \dots, k$). El peso se calcula por la fórmula siguiente[7-9]:

$$\delta_t = \frac{a_t + b_t \left(\frac{a_t}{a_t + c_t} \right)}{\sum_{t=1}^k a_t + b_t \left(\frac{a_t}{a_t + c_t} \right)} \tag{7}$$

$$\delta_t \geq 0 \text{ and } \sum_{t=1}^k \delta_t = 1$$

Paso 2: Construcción de la matriz de decisión neutrosófica de valores únicos agregados. Esta matriz se define por $D = \sum_{t=1}^k \lambda_t D^t$, donde $d_{ij} = (u_{ij}, r_{ij}, v_{ij})$ y se utiliza para agregar todas las evaluaciones individuales. d_{ij} se calcula como la agregación de las evaluaciones dadas por cada experto $(u_{ij}^t, r_{ij}^t, v_{ij}^t)$, utilizando los pesos λ_t de cada uno con ayuda de la Ecuación 4. De esta manera se obtiene una matriz $D = (d_{ij})_{ij}$, donde cada d_{ij} es un NNVU ($i = 1, 2, \dots, m; j = 1, 2, \dots, n$)[7-9].

Paso 3: Determinación del Peso de los Criterios. Supóngase que el peso de cada criterio está dado por $W = (w_1, w_2, \dots, w_n)$, donde w_j denota la importancia relativa al criterio $\lambda_t w_j^t = (a_j^t, b_j^t, c_j^t)$. Si es la evaluación del criterio λ_t por el t -ésimo experto. Entonces se utiliza la Ecuación 4, para agregar los w_j^t con los pesos λ_t .

Paso 4: Construcción de la matriz de decisión neutrosófica de la media ponderada de valores únicos con respecto a los criterios.

$$D^* = D * W, \tag{8}$$

donde $d_{ij} = (a_{ij}, b_{ij}, c_{ij})$

Paso 5: Cálculo de las soluciones ideales NNVU positiva y negativa. Los criterios pueden ser clasificados como de tipo costo o tipo beneficio. Sea G_1 el conjunto de criterios tipo beneficios y G_2 los criterios tipo costo. Las alternativas ideales se definirán de la siguiente forma:

La solución ideal positiva, correspondientes a G_1 .

$$\rho^+ = (a_{\rho^+w}(\beta_j), b_{\rho^+w}(\beta_j), ac_{\rho^+w}(\beta_j)) \tag{9}$$

La solución ideal negativa, correspondientes a G_2 .

$$\rho^- = (a_{\rho^-w}(\beta_j), b_{\rho^-w}(\beta_j), ac_{\rho^-w}(\beta_j)) \tag{10}$$

Donde:

$$\begin{aligned} a_{\rho^+w}(\beta_j) &= \begin{cases} \max_i a_{\rho^+iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_1 \\ \min_i a_{\rho^+iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_2, \end{cases} & a_{\rho^-w}(\beta_j) &= \begin{cases} \min_i a_{\rho^-iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_1 \\ \max_i a_{\rho^-iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_2, \end{cases} \\ b_{\rho^+w}(\beta_j) &= \begin{cases} \max_i b_{\rho^+iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_1 \\ \min_i b_{\rho^+iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_2, \end{cases} & b_{\rho^-w}(\beta_j) &= \begin{cases} \min_i b_{\rho^-iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_1 \\ \max_i b_{\rho^-iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_2, \end{cases} \\ c_{\rho^+w}(\beta_j) &= \begin{cases} \max_i c_{\rho^+iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_1 \\ \min_i c_{\rho^+iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_2, \end{cases} & c_{\rho^-w}(\beta_j) &= \begin{cases} \min_i c_{\rho^-iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_1 \\ \max_i c_{\rho^-iw}(\beta_j), & \text{si } j \in G_2, \end{cases} \end{aligned}$$

Paso 6: Cálculo de las distancias a las soluciones ideales NNVU positiva y negativa. Con ayuda de la Ecuación 5, se calculan las ecuaciones siguientes:

$$d_i^+ = \left(\frac{1}{3} \sum_{j=1}^n \left\{ (a_{ij} - a_j^+)^2 + (b_{ij} - b_j^+)^2 + (c_{ij} - c_j^+)^2 \right\} \right)^{\frac{1}{2}} \tag{11}$$

$$d_i^- = \left(\frac{1}{3} \sum_{j=1}^n \left\{ (a_{ij} - a_j^-)^2 + (b_{ij} - b_j^-)^2 + (c_{ij} - c_j^-)^2 \right\} \right)^{\frac{1}{2}} \tag{12}$$

Paso 7: Cálculo del Coeficiente de Proximidad (CP). Se calcula el CP de cada alternativa respecto a las soluciones ideales positiva y negativa.

$$\tilde{\rho}_j = \frac{s^-}{s^+ + s^-} \tag{13}$$

Donde $0 \leq \tilde{\rho}_j \leq 1$.

Paso 8: Determinación del orden de las alternativas. Se ordenan acorde a lo alcanzado por $\tilde{\rho}_j$. Las alternativas están ordenadas de mayor a menor, con la condición de que $\tilde{\rho}_j \rightarrow 1$ sea la solución óptima.

2.1 Metodología

Para el desarrollo del presente estudio se llevó a cabo una búsqueda con el propósito de recopilar y seleccionar el material bibliográfico digitalizado. Esto permitió desarrollar el tema del tratamiento farmacológico del COVID-19, en virtud de lo cual, se clasifica la investigación llevada a cabo como de tipo documental o bibliográfica.

El material digitalizado fue ubicado por medio de bases de datos y páginas web relacionadas con el área de la salud mundial y la neutrosofía. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores: “Covid 19”, “Coronavirus”; “tratamiento del covid 19” y “tratamiento farmacológico del covid 19”. La búsqueda arrojó aproximadamente un centenar de miles de registros bibliográficos, los cuales posteriormente fueron filtrados atendiendo a los criterios de idioma los cuales fueron español e inglés, relevancia del tema, con una correlación temática y actuales.

3. Resultados

Para el desarrollo del análisis se cuenta con 5 expertos, especialistas en inmunología y médicos generales, plenamente capacitados para la evaluación de los tratamientos seleccionadas. Se pide a los expertos su opinión sobre qué medicamentos de los listados pueden ser de mayor peso para el tratamiento del COVID-19, considerando que ya son varios los utilizados a nivel mundial, teniendo en cuenta:

- C1. Tiempo de recesión de síntomas
- C2. Duración del ciclo de tratamiento
- C3. Comprobado mediante estudios clínicos suficientes
- C4. Disponibilidad y estabilidad
- C5. Costo

Para el estudio propuesto, los expertos consideraron que los criterios a evaluar no poseen el mismo nivel de significación. A pesar de que el “Costo”, como en casi todo lo que influye en la vida en general, el “Tiempo de recesión de los síntomas” y la “Duración del ciclo de tratamiento”, también poseen elevado significado para la evaluación a realizar, de acuerdo a los elementos que se muestran en la tabla 2.

Criterio	Peso del criterio
----------	-------------------

Tiempo de recesión de síntomas	(0.85573;0.14427;0.13195)
Duración del ciclo de tratamiento	(0.85573;0.14427;0.13195)
Comprobado mediante estudios clínicos suficientes	(0.76091;0.23909;0.20913)
Disponibilidad y estabilidad	(0.72536;0.27464;0.25119)
Costo	(0.87989;0.12011;0.11487)

Tabla 2: Pesos de los criterios de evaluación de acuerdo a la opinión de los expertos. Fuente: Elaboración propia

Las actividades para el desarrollo de las evaluaciones se llevan a cabo en una sesión de trabajo destinada únicamente para ello. A los efectos del estudio se considera que la opinión de cada experto es sumamente importante y no se consideran diferencias significativas entre ellos.

De acuerdo a los criterios analizados, la matriz de decisión agregada resultante del proceso se muestra en la table 3.

Alternativas	C1	C2	C3	C4	C5
Lopinavir-Ritonavir	(0.242,0.758,0.725)	(0.129,0.871,0.871)	(0.083,0.944,0.956)	(0.129,0.871,0.871)	(0.369,0.631,0.631)
Hidroxicloriguina	(0.369,0.631,0.631)	(0.129,0.871,0.871)	(0.083,0.944,0.956)	(0.242,0.758,0.725)	(0.242,0.758,0.725)
Interferón	(0.369,0.631,0.631)	(0.369,0.631,0.631)	(0.129,0.871,0.871)	(0.369,0.631,0.631)	(0.242,0.758,0.725)
Remdesivir	(0.242,0.758,0.725)	(0.242,0.758,0.725)	(0.129,0.871,0.871)	(0.129,0.871,0.871)	(0.242,0.758,0.725)
Arbidol y Favipiravir	(0.242,0.758,0.725)	(0.083,0.944,0.956)	(0.129,0.871,0.871)	(0.129,0.871,0.871)	(0.129,0.871,0.871)
Oseltamivir	(0.242,0.758,0.725)	(0.129,0.871,0.871)	(0.083,0.944,0.956)	(0.242,0.758,0.725)	(0.129,0.871,0.871)
Vitamina C	(0.369,0.631,0.631)	(0.083,0.944,0.956)	(0.129,0.871,0.871)	(0.129,0.871,0.871)	(0.369,0.631,0.631)

Tabla 3: Matriz de decisión agregada resultante del análisis realizado. Fuente: Elaboración propia

Posteriormente se obtiene la matriz de decisión neutrosófica de la media ponderada de valores únicos con respecto a los criterios, a partir del uso de la ecuación (8). La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** muestra el resultado obtenido.

Alternativas	C1	C2	C3	C4	C5
Lopinavir-Ritonavir	(0.207;0.793;0.761)	(0.11;0.89;0.888)	(0.063;0.957;0.965)	(0.094;0.906;0.903)	(0.325;0.675;0.673)
Hidroxicloriguina	(0.316;0.684;0.68)	(0.11;0.89;0.888)	(0.063;0.957;0.965)	(0.176;0.824;0.794)	(0.213;0.787;0.757)
Interferón	(0.316;0.684;0.68)	(0.316;0.684;0.68)	(0.098;0.902;0.898)	(0.268;0.732;0.724)	(0.213;0.787;0.757)
Remdesivir	(0.207;0.793;0.761)	(0.207;0.793;0.761)	(0.098;0.902;0.898)	(0.094;0.906;0.903)	(0.213;0.787;0.757)
Arbidol y Favipiravir	(0.207;0.793;0.761)	(0.071;0.952;0.962)	(0.098;0.902;0.898)	(0.094;0.906;0.903)	(0.114;0.886;0.886)
Oseltamivir	(0.207;0.793;0.761)	(0.11;0.89;0.888)	(0.063;0.957;0.965)	(0.176;0.824;0.794)	(0.114;0.886;0.886)
Vitamina C	(0.316;0.684;0.68)	(0.071;0.952;0.962)	(0.098;0.902;0.898)	(0.094;0.906;0.903)	(0.325;0.675;0.673)

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4: Matriz de decisión neutrosófica de la media ponderada de valores únicos. Fuente: Elaboración propia

Los resultados permiten obtener los valores ideales positivos y negativos para cada criterio. Posteriormente, esto permite determinar las distancias ideales que se emplean para el cálculo del coeficiente de proximidad. La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** muestra las distancias a los valores ideales positivo y negativo de cada competencia, de acuerdo a los criterios, así como los coeficientes de proximidad calculados.

Alternativas	d+	d-	CP
Interferón	0.331	0.37	0.528
Remdesivir	0.401	0.21	0.344
Hidroxicloriguina	0.403	0.21	0.342
Oseltamivir	0.487	0.24	0.33
Arbidol y Favipiravir	0.534	0.22	0.292
Vitamina C	0.418	0.17	0.289

Lopinavir-Ritonavir	0.4	0.1	0.2
---------------------	-----	-----	-----

Tabla 5: Distancias a los valores ideales positivo y negativo de cada competencia y coeficientes de proximidad calculados Fuente: Elaboración propia

El análisis realizado muestra la importancia relativa de todas las competencias analizadas. En tal sentido, se observa que los medicamentos que alcanzaron mayor nivel de similitud en cuanto a la solución ideal fueron el Interferón, Remdesivir y la Hidroxicloriquina.

Conclusiones

La pandemia producida por el virus del SARS-CoV-2 ha repercutido negativamente en la humanidad causando no sólo daño en nuestra salud y pérdidas humanas, sino también atacando nuestra economía y el aparato productivo de los países del mundo que la padecen, disminuyendo la seguridad y la esperanza de las personas más afectadas. Es mucho lo que se desconoce del virus, por lo tanto, son muchas las carencias e incertidumbres que nos rodean. Una de ellas es el tratamiento efectivo de la COVID 19. La enorme cantidad de contagios y muertes por Covid 19, el desconocimiento general de muchos aspectos tanto del virus como de la enfermedad y la premura por encontrar soluciones que normalicen la vida de la población mundial, ha llevado a los investigadores y las agencias de salud pública a que en lugar de crear compuestos desde cero, proceso que puede tardar años desarrollar y probar, se encuentran en la búsqueda de reutilizar medicamentos ya aprobados para otras enfermedades y de los cuales se sabe que son, en gran medida seguros.

Se empleó el conocimiento de expertos para llegar a los resultados alcanzados. El uso de las herramientas multicriterios, y de la neutrosofía, permitieron determinar las competencias más cercanas a la solución ideal, de acuerdo a los criterios de evaluación concebidos. El uso de la neutrosofía para la solución del problema permitió incluir en su resolución la indeterminación propia de la vida real. El análisis realizado mostró que los medicamentos de mayor cercanía a la solución óptima fueron el Interferón, Remdesivir y la Hidroxicloriquina.

References

- [1] R. M. Martínez, G. C. R. Paredes, M. R. P. Paredes, and J. M. B. García, “Estudio de casos como método didáctico para evaluar el impacto del COVID-19 en pacientes con talasemias,” *Rev. Conrado*, vol. 18, no. S2, pp. 136–145, 2022.
- [2] R. F. Donoso Noroña, N. Gómez Martínez, and A. Rodríguez Plasencia, “Los cuidados de enfermería en pacientes con covid-19. Una evolución progresiva en el manejo del enfermo. Necesidad de capacitación continua,” *Conrado*, vol. 17, no. 83, pp. 274–280, 2021.
- [3] G. A. Hidalgo, J. B. Remache, and W. A. C. Calle, “Análisis Pestel en el impacto del Covid-19 en la educación superior,” *Rev. Conrado*, vol. 17, no. S1, pp. 440–448, 2021.
- [4] D. R. Bonifaz Díaz, R. E. del C. Olivo Torres, L. Domínguez, and L. R. Ramírez López, “Revisión rápida del tratamiento actual de covid-19 en el paciente hospitalizado,” *Rev. Univ. y Soc.*, vol. 13, no. 6, pp. 590–597, 2021.
- [5] D. Vivas *et al.*, “Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología,” *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 73, no. 9, pp. 749–757, 2020.
- [6] B. Haire, “Sobre los ensayos clínicos con productos Covid-19,” *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos*, vol. 24, no. 3, p. 1, 2021.
- [7] G. C. V. Párraga, F. F. C. Pinduisaca, S. A. L. Laaz, and W. P. C. Quinto, “Recomendaciones de manejo farmacológico en COVID-19,” *RECIMUNDO*, vol. 4, no. 2, pp. 31–39, 2020.
- [8] S. G. V. Rosa and W. C. Santos, “Ensayos clínicos de reposicionamiento de medicamentos para el tratamiento de la COVID-19,” *Rev. Panam. Salud Pública*, vol. 44, p. NA-NA, 2020.
- [9] C. M. Dorati, P. M. Buschiazzo, G. Marin, and H. O. Buschiazzo, “Cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de infección por COVID-19,” 2020.
- [10] R. Jimbo-Sotomayor, A. B. Gómez-Jaramillo, X. Sánchez, and F. Moreno-Piedrahita, “Ivermectina para el tratamiento de la infección COVID-19,” *Pontif. Univ. Católica del Ecuador [Internet]*, 2020.
- [11] A. J. P. Palacio, P. E. D. P. Franco, G. A. M. Rondon, and L. S. Perez, “Neutrosophic Multicriteria Method to Evaluate the Competencies of Mayoral Candidates,” *Neutrosophic Sets Syst.*, no. 37, pp. 368–377, 2020.
- [12] F. Jaramillo, M. Naranjo, and J. Hechavarría, “Neutrosophic criteria in the evaluation of educational applications for children with disabilities,” *Neutrosophic Sets Syst.*, vol. 48, pp. 504–512, 2022.
- [13] P. Evanzalin Ebenanjar, H. Jude Immaculate, and K. Sivaranjani, “Introduction to neutrosophic soft topological spatial region,” *Neutrosophic Sets Syst.*, vol. 31, pp. 297–304, 2020.
- [14] W. O. Aguilar, “Neutrosophical evaluation of the application of the problem-based learning in the field of differential equations,” *Univ. y Soc.*, vol. 14, no. 1, pp. 384–390, 2022.

- [15] W. Ortiz Aguilar, "Evaluación neutrosófica de la aplicación del aprendizaje basado en problemas en el campo de las ecuaciones diferenciales," *Rev. Univ. y Soc.*, vol. 14, no. 1, pp. 384–390, 2022.
- [16] D. Xu, X. Wei, H. Ding, and H. Bin, "A new method based on PROMETHEE and TODIM for multi-attribute decision-making with single-valued neutrosophic sets," *Mathematics*, vol. 8, no. 10, p. 1816, 2020.
- [17] R. E. Chuga Quemac, M. E. Gaspar Santos, L. A. Colcha Ramos, and C. P. Cisneros Zúñiga, "Neutrosophic Analytic Hierarchy Process for the Analysis of Innovation in Latin America," *Neutrosophic Sets Syst.*, vol. 44, no. 1, p. 45, 2021.
- [18] D. F. Li, "Multiattribute decision making models and methods using intuitionistic fuzzy sets," *J. Comput. Syst. Sci.*, vol. 70, no. 1, pp. 73–85, 2005.
- [19] P. Biswas, S. Pramanik, and B. C. Giri, "TOPSIS method for multi-attribute group decision-making under single-valued neutrosophic environment," *Neural Comput. Appl.*, vol. 27, no. 3, 2016.
- [20] K. Pérez-Teruel, M. Leyva-Vázquez, and V. Estrada-Sentí, "Mental models consensus process using fuzzy cognitive maps and computing with words," *Ing. y Univ.*, vol. 19, no. 1, pp. 173–188, 2015.
- [21] I. I. O. Fernández and J. E. Ricardo, "Atención a la diversidad como premisa de la formación del profesional en comunicación social," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2018.
- [22] G. Á. Gómez, J. V. Moya, and J. E. Ricardo, "Method to measure the formation of pedagogical skills through neutrosophic numbers of unique value," *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas. ISSN 2574-1101*, vol. 11, pp. 41-48, 2020.
- [23] G. Á. Gómez, J. V. Moya, J. E. Ricardo, and C. V. Sánchez, "La formación continua de los docentes de la educación superior como sustento del modelo pedagógico," *Revista Conrado*, vol. 17, no. S1, pp. 431-439, 2021.
- [24] I. A. González, A. J. R. Fernández, and J. E. Ricardo, "Violación del derecho a la salud: caso Albán Cornejo Vs Ecuador," *Universidad Y Sociedad*, vol. 13, no. S2, pp. 60-65, 2021.
- [25] M. Y. Leyva Vázquez, J. R. Viteri Moya, J. Estupiñán Ricardo, and R. E. Hernández Cevallos, "Diagnóstico de los retos de la investigación científica postpandemia en el Ecuador," *Dilemas contemporáneos: educación, política y valores*, vol. 9, no. SPE1, 2021.
- [26] A. J. Peñafiel Palacios, J. Estupiñán Ricardo, I. A. Cruz Piza, and M. E. España Herrería, "Phenomenological hermeneutical method and neutrosophic cognitive maps in the causal analysis of transgressions against the homeless," *Neutrosophic sets and systems*, vol. 44, no. 1, p. 18, 2021.
- [27] J. E. Ricardo, J. J. D. Menéndez, and R. L. M. Manzano, "Integración universitaria, reto actual en el siglo XXI," *Revista Conrado*, vol. 16, no. S 1, pp. 51-58, 2020.
- [28] J. E. Ricardo, M. I. M. Villalva, Z. A. O. Padilla, and L. A. C. Hurtado, "Filosofía de la comunicación, complemento necesario en el aprendizaje de las Ciencias Sociales," *Magazine de las Ciencias: Revista de Investigación e Innovación*, vol. 3, no. 2, pp. 39-52, 2018.
- [29] M. D. O. Rodríguez, C. A. M. León, C. D. N. Rivera, C. M. B. R. Cueva, and C. J. E. Ricardo, *HERRAMIENTAS Y BUENAS PRACTICAS DE APOYO A LA ESCRITURA DE TESIS Y ARTICULOS CIENTIFICOS*. Infinite Study, 2019.

Recibido: Mayo 29, 2022. **Aceptado:** Junio 22, 2022