



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA**

**PROYECTO TERMINAL**

**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN  
PACIENTES INFECTADOS CON SARS-CoV-2 EN UNA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

Para obtener el grado de  
Maestro en Farmacia Clínica

PRESENTA

L.F Miguel Sevilla Méndez

Director (a)

Dra. Isis Beatriz Bermúdez Camps

Codirector (a)

M. C. Ana María Téllez López

Pachuca de Soto, Hgo., México., marzo 2022



02 de marzo de 2022

ICSa/MFC/102

**ASUNTO: Asignación de Jurado de examen**

**M en C JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACION ESCOLAR**

Por medio del presente informo a Ud. que el Jurado asignado al LF Miguel Sevilla Méndez con número de cuenta, 436151, ha autorizado la impresión de la tesis titulada: **“Estudio de Utilización de Medicamentos en Pacientes Infectados con SARS-COV-2 en una Unidad de Cuidados Intensivos”**, para obtener el grado de **Maestro en Farmacia Clínica**, una vez que ha cumplido con las correcciones pertinentes.

A continuación, se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:

- Presidente      Dra. Claudia Velázquez González
- Vocal            Dra. Ivette Reyes Hernández
- Secretario      Dra. Isis Beatriz Bermúdez Camps
- Suplente        M. en C. Ana María Téllez López
- Suplente        M. en C. Giovanni Gómez Barragán

Sin más por el momento, me reitero a sus apreciables órdenes

ATENTAMENTE  
 “AMOR ORDEN Y PROGRESO”

M.C. Esp. Adrián Moya Escalera  
 Director del Instituto de Ciencias de la Salud

M. en C. Elena Guadalupe Olvera Hernández  
 Jefa del Área Académica de Farmacia

Dra. Lydia López Pontigo  
 Coordinadora de Posgrado del ICSa

Dra. Claudia Velázquez González  
 Coordinadora de la Maestría en Farmacia Clínica



Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n  
 Carretera Pachuca Actopan. San Agustín  
 Tlaxiaca, Hidalgo, México. C.P. 42160  
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4327,4328  
 farmacia@uaeh.edu.mx



## INDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>RESUMEN</b> .....  | 8  |
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....  | 10 |
| <b>II. ANTECEDENTES</b> .....   | 13 |
| <b>II.1 Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo2 (SAR-CoV-2)</b> .....                                      | 13 |
| <b>II.1.1 Etiología</b> .....   | 13 |
| <b>II.1.2 Fases de la enfermedad. Signos y síntomas</b> .....   | 14 |
| <b>II.1.3 Sintomatología</b> .....  | 15 |
| <b>II.1.3 Tratamiento</b> .....   | 17 |
| <b>II.1.4 Recomendaciones generales del tratamiento farmacológico de la COVID-19</b> .....                  | 26 |
| <b>II.2 Estudios de Utilización de Medicamentos</b> .....   | 27 |
| <b>II.2.1 Concepto</b> .....  | 27 |
| <b>II.2.2 Objetivos de los Estudios de Utilización de Medicamentos</b> .....                                | 27 |
| <b>II.2.3 Fundamentos metodológicos y etapas de los Estudios de Utilización de Medicamentos</b> .....       | 28 |
| <b>II.2.4 Clasificación de los estudios de estudios de utilización de medicamentos</b> .....                | 30 |
| <b>II.2.5 Metodologías para la evaluación de la prescripción</b> .....                                      | 32 |
| <b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....   | 33 |
| <b>IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....  | 37 |
| <b>V HIPÓTESIS</b> .....  | 37 |
| <b>VI OBJETIVO GENERAL</b> .....  | 37 |
| <b>VI.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....   | 37 |
| <b>VII. METODOLOGÍA</b> .....   | 38 |
| <b>VII.1 Características generales de la investigación</b> .....  | 38 |
| <b>VII.1.1 Características del universo y de la muestra a estudiar</b> .....                                | 38 |
| <b>VII.1.2 Consideraciones éticas:</b> .....  | 39 |
| <b>VII.2 Metodología de la investigación</b> .....  | 39 |
| <b>VII.2.1 Caracterización de la muestra objeto de estudio.</b> .....                                       | 39 |
| <b>VII.2.2 Análisis de la prescripción de medicamentos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).</b> ..... | 43 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>VII.2.3 Evaluación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) detectadas:</b> .....  | 47  |
| <b>VII.3 TÉCNICAS DE OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN</b> .....   | 51  |
| <b>VII.3.1 Técnicas de obtención de la información</b> .....   | 51  |
| <b>VII.3.2 Técnicas de procesamiento y análisis de la información</b> .....  | 51  |
| <b>VIII. RESULTADOS</b> .....  | 52  |
| <b>VIII.1 Caracterización de la muestra objeto de estudio.</b> .....   | 52  |
| <b>VIII.2 Análisis de la prescripción de medicamentos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)</b> .....  | 57  |
| <b>VIII.3 Evaluación de las reacciones adversas que se detecten en los pacientes que reciben tratamiento para la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)</b> ..... | 68  |
| <b>IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....  | 70  |
| <b>X. CONCLUSIONES</b> .....   | 82  |
| <b>XI. RECOMENDACIONES</b> .....   | 83  |
| <b>XII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | 84  |
| <b>XIII. ANEXOS</b> .....  | 95  |
| <b>XIII.1 PLANILLA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS</b> .....  | 95  |
| <b>XIII.2 ALGORITMO DE NARANJO</b> .....   | 100 |
| <b>XIV. GLOSARIO DE TÉRMINOS</b> .....   | 101 |

## RELACIÓN DE CUADROS, GRÁFICAS E ILUSTRACIONES

### Relación de tablas

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabla 1 Tratamiento farmacológico de la COVID-19 por fases clínicas de la enfermedad .....</b>   | <b>18</b> |
| <b>Tabla 2 Etapas de los estudios de utilización de medicamentos .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>Tabla 3 Clasificación de los estudios de utilización de medicamentos .....</b>   | <b>30</b> |
| <b>Tabla 4 Operacionalización de las variables .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>Tabla 5 Comportamiento de edad y género en paciente infectados con SARS-CoV-2 .....</b>  | <b>52</b> |
| <b>Tabla 6 Comportamiento de los hábitos de consumo según el género .....</b>   | <b>53</b> |
| <b>Tabla 7 Comportamiento de hábitos de consumo según la edad .....</b>   | <b>54</b> |
| <b>Tabla 8 Medicamentos según grupo farmacológico .....</b>   | <b>56</b> |
| <b>Tabla 9 Comportamiento de las indicaciones por medicamento en cada categoría .....</b>   | <b>57</b> |
| <b>Tabla 10 Comportamiento del esquema terapéutico por error detectado ....</b>   | <b>60</b> |
| <b>Tabla 11 Comportamiento de las interacciones medicamentosas riesgosas potenciales detectadas en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2 .....</b> | <b>61</b> |
| <b>Tabla 12 Descripción de las interacciones medicamentosas entre medicamentos utilizados en el tratamiento para la infección por SARS-CoV-2 .....</b>                | <b>63</b> |
| <b>Tabla 13 Evaluación de la prescripción de cada medicamento .....</b>   | <b>67</b> |
| <b>Tabla 14 Errores cometidos en la prescripción .....</b>  | <b>68</b> |
| <b>Tabla 15 Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos que se presentaron en el tratamiento de pacientes infectados con SARS-CoV-2 ...</b>               | <b>69</b> |

## **IV.2 Relación de gráficas, ilustraciones y figuras**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 1 Etapas clínicas de la enfermedad según una gravedad creciente clínica, analítica y radiológica .....</b> | <b>15</b> |
| <b>Figura 2 Comportamiento de los hábitos de consumo en la muestra evaluada .....</b>                                | <b>53</b> |
| <b>Figura 3 Cuadro clínico característico de la enfermedad (Signos y síntomas) .....</b>                             | <b>54</b> |
| <b>Figura 4 Factores de riesgo presentes o ausentes en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 .....</b>          | <b>55</b> |
| <b>Figura 5 Factores de riesgo presentes en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 .....</b>                     | <b>55</b> |
| <b>Figura 6 Estancia hospitalaria de pacientes con infección por SARS-CoV-2 .....</b>                                | <b>57</b> |
| <b>Figura 7 Comportamiento de la indicación en los tratamientos prescritos .....</b>                                 | <b>59</b> |
| <b>Figura 8 Evaluación del esquema terapéutico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 .....</b>                   | <b>59</b> |
| <b>Figura 9 Evaluación de las combinaciones medicamentosas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 .....</b>       | <b>61</b> |

## ABREVIATURAS

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>ACOVE</b>      | Assessing Care of Vulnerable Elders (Evaluación de la atención de ancianos vulnerables) |
| <b>AINE</b>       | Antiinflamatorios No Esteroideo   |
| <b>ALT</b>        | Alanino Aminotransferasa  |
| <b>AP</b>         | Atención Primaria   |
| <b>AST</b>        | Asparto Aminotransferasa  |
| <b>CIE-10</b>     | Clasificación internacional de enfermedades   |
| <b>COVID-19</b>   | Enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2                                 |
| <b>EA</b>         | Evento Adverso  |
| <b>EPOC</b>       | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica   |
| <b>ESAVI</b>      | Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación   |
| <b>ETEV</b>       | Enfermedad Tromboembólica Venosa  |
| <b>EUM</b>        | Estudios de Utilización de Medicamentos   |
| <b>GABA</b>       | Gamma-Aminobutyric acid (Ácido Gamma-Aminobutírico)                                     |
| <b>GGT</b>        | Gamma Glutamyl Transferasa  |
| <b>HBPM</b>       | Heparina de Bajo Peso Molecular   |
| <b>IGRA</b>       | Prueba de Liberación de Interferón Gamma  |
| <b>IL-6</b>       | Interleucina 6  |
| <b>LDH</b>        | Lactate dehydrogenase (Deshidrogenasa Láctica)  |
| <b>MAI</b>        | Medication adequacy index (Índice de adecuación de la medicación)                       |
| <b>OMS</b>        | Organización Mundial de la Salud  |
| <b>PCR</b>        | Reacción en Cadena de la Polimerasa   |
| <b>PPD</b>        | Prueba Cutánea de Derivado Proteico Purificado  |
| <b>RAM</b>        | Reacción Adversa a Medicamento  |
| <b>SARS-CoV-2</b> | Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo-2)           |
| <b>SDRA</b>       | Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica  |
| <b>SIC</b>        | Sepsis-induced coagulopathy (Coagulopatía Inducida por Sepsis)                          |
| <b>SIDA</b>       | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida   |

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| <b>SpO2</b> | Saturación de Oxígeno             |
| <b>UCI</b>  | Unidad de Cuidados Intensivos     |
| <b>UTB</b>  | Utilidad Terapéutica Baja         |
| <b>VIH</b>  | Virus de Inmunodeficiencia Humana |



## RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, longitudinal de utilización de medicamentos del tipo indicación-prescripción en pacientes infectados con SARS-COV-2 en el servicio de cuidados críticos del hospital H+ Querétaro durante el período de diciembre 2020 a marzo del 2021. La muestra fue caracterizada desde el punto de vista sociodemográfico, clínico y farmacoterapéutico. Para la evaluación de la prescripción se utilizaron los indicadores: indicación, esquema terapéutico, individualización del tratamiento y combinaciones medicamentosas. Las reacciones adversas detectadas fueron clasificadas por su causalidad según el Algoritmo de Naranjo, así como según su gravedad, significación clínica y de acuerdo a la propuesta de Rawlins y Thompson. En la muestra prevaleció el género masculino (79%) cuyas edades oscilaron entre 27-59 años (64%), consumidor de alcohol (62%), siendo hipertensos (33%) y los siguientes síntomas disnea (19%), ataque al estado general (17%) y fiebre (14.6%) como síntomas principales de COVID-19 y una estadía hospitalaria alta (51%). Se analizaron 77 expedientes de pacientes y 417 medicamentos, se los cuales los antimicrobianos fueron los más prescritos (50.6%). Se encontró que el 73.4% de los tratamientos prescritos se realizó de manera adecuada; los problemas en los esquemas terapéuticos se atribuyen principalmente a la dosis, intervalos y duración de tratamiento incorrectas. Respecto a las reacciones adversas identificadas, fueron de tipo probable y leve, no graves y según la clasificación propuesta por Rawlins y Tompson de tipo A y B. Los resultados obtenidos permitirán al profesional farmacéutico la creación de matrices de riesgo que garanticen la oportuna intervención en el equipo de salud para contribuir al uso racional y seguro de los medicamentos en pacientes infectados con SARS-COV-2.

## **ABSTRACT**

An observational, longitudinal study was conducted out on the use of prescription-type medications in patients infected with SARS-COV-2 in the critical care service of the H + Querétaro hospital during the period from December 2020 to March 2021. The sample was characterized from the sociodemographic, clinical and pharmacotherapeutic point of view. For the evaluation of the prescription, the indicators were used: indication, therapeutic scheme, individualization of treatment and drug combinations. The adverse reactions detected were classified by their causality according to the Naranjo Algorithm, as well as according to their severity, clinical significance and according to the proposal of Rawlins and Thompson. In the sample the male gender prevailed (79%) whose ages ranged between 27-59 years (64%), alcohol consumer (62%), hypertensive (33%) with dyspnea (19%), attack on the general state (17%) and fever (14.6%) as main symptoms of COVID-19 and a high hospital stay (51%). 77 patient files and 417 drugs were analyzed, the most prescribed being antimicrobials (50.6%) and 73.4% of the prescribed treatments were done adequately, however, problems were detected in the therapeutic regimens due to the use of doses, intervals and duration of treatment incorrect. In the sample, 2 adverse reactions of probable and mild type, not serious and according to the classification proposed by Rawlins and Tompson of type A and B were detected. The results obtained will allow the pharmaceutical professional to create risk matrices that guarantee timely intervention in the health team to contribute to the rational and safe use of medicines in patients infected with SARS-COV-2.

## I. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus humanos son globalmente endémicos y causan del 10 al 30% de las infecciones respiratorias agudas en adultos. Las infecciones por coronavirus se consideraron generalmente leves, hasta las epidemias del SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Grave) en 2002 y de MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) en 2012, que causaron alta mortalidad en los países afectados (SSA, 2020).

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los colocó en su lista de patógenos prioritarios. La predicción de la OMS fue evidente en diciembre de 2019, con los reportes de los casos de neumonía en Wuhan, China y quedando demostrado para el 10 de enero de 2020, como un nuevo Coronavirus denominado ahora como COVID-19, y que ha evolucionado rápidamente para convertirse en una pandemia, que ha requerido de una acción inmediata en el desarrollo de las clásicas estrategias de salud pública para enfermedades emergentes virales, sobre todo respiratorias y de la implementación de un plan de atención médica en los diferentes niveles del Sistema Nacional de Salud (SSA, 2020).

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados. Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos (Chen, y otros, 2020).

Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve; se estima que producen

entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave (Zhang, y otros, 2020).

Las cifras hasta marzo del 2021 indican a nivel mundial un total de 219,456,675 casos y 4,547,782 defunciones. En México se han confirmado 3,632,800 casos y 275,450 defunciones por COVID-19. Las cinco entidades con el mayor número de casos acumulados distribuidos por entidad de residencia son: Ciudad de México, Baja California Sur, Tabasco, Querétaro y Colima (SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES, 2020).

Para Querétaro las últimas cifras indican un total de 92,622 casos confirmados y un total de 5,227 defunciones positivas y en específico en la institución donde se realizó este estudio se reportan un total de 321 casos confirmados hasta finales de marzo del 2021, 20 defunciones y un total de 301 persona recuperadas (CONACYT, 2021).

Pero no sólo es la propia enfermedad la que preocupa a los profesionales de salud que laboran en los hospitales, sino la falta de un tratamiento específico y las consecuencias del uso de estos medicamentos, como la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que se han convertido en un tema de especial interés para todos los profesionales de la salud.

Un último reporte emitido por *Uppsala Monitoring Centre COVID-19 monitoring team* indica un total de 4739 reportes recibidos por seis regiones de la OMS donde el 51.5% de los reportes fueron clasificados como graves. Dentro de los medicamentos relacionados a estas reacciones adversas se encuentran a hidroxiclороquina (en algunas regiones cloroquina), azitromicina, remdesivir y lopinavir/ritonavir como los más comunes y se incluyen también otros medicamentos usados en el tratamiento de la patología como: tocilizumab, enoxaparina, oseltamivir y sarilumab (Uppsala Monitoring Centre COVID-19 monitoring team, 2020).

En México no hay reportadas cifras específicas que indiquen el número de sospechas de RAM, ni los medicamentos involucrados en la aparición de dichas reacciones, cuando son usados para tratar la COVID-19. En el hospital H+ Querétaro desde el 01 de diciembre del 2021 hasta el 31 de marzo del 2021 se tienen un total de 6 sospechas de reacciones adversas a medicamentos relacionadas a: enoxaparina, hidrocortisona, dexmedetomidina y propofol entre otros medicamentos utilizados en la patología o para el soporte médico. (H+Querétaro, 2021)

En general, muchos tratamientos que se han usado para tratar el COVID-19 no fueron diseñados para esta patología, sino que son medicamentos aprobados para su uso en otras afecciones, pero no para esta enfermedad de reciente aparición.

Ford y colaboradores sugirieron, al inicio de esta pandemia el uso de antivirales para debilitar el SARS-CoV-2 o bloquear su actividad en el cuerpo humano, (Ford, y otros, 2020). Por otro lado, Solís y colaboradores propusieron el uso de inmunosupresores para tratar la enfermedad y la respuesta inmune hiperactiva que generalmente se manifiesta en los casos más graves, en la última etapa de la enfermedad, en la que ocurren una serie de complicaciones, como insuficiencia orgánica o sepsis, que pueden conducir a la muerte (Solis Cartas & Martinez Larrarte, 2020).

Otro enfoque de tratamiento fue el uso de anticuerpos monoclonales, propuesto por Juárez y colaboradores, para evitar que ocurra la infección por COVID-19 (Juarea Jimenez , Rio Gutierrez , & Arebalo Bernabe , 2021) y más recientemente el uso de los corticoesteroides y anticoagulantes, ampliamente recomendados actualmente por las guías de tratamiento (Fujun, y otros, 2020).

Pero todos estos medicamentos aún y cuando ya se encuentren o no autorizados para su uso en la enfermedad, no están exentos de generar reacciones adversas en los pacientes que los reciben y es ahí donde nace la necesidad de realizar

investigaciones que nos brinden información acerca de la seguridad de los medicamentos usados, a partir de la evaluación de la prescripción y del análisis de las consecuencias prácticas de su uso, con la finalidad de establecer estrategias científicamente demostradas que racionalicen el uso de los mismos y lo hagan más efectivo, razones que motivaron el presente trabajo.

## **II. ANTECEDENTES**

### **II.1 Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo2 (SAR-CoV-2)**

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la infección por SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia (World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020).

Los murciélagos, por otra parte, albergan gran diversidad de coronavirus. Por esta razón, la hipótesis más aceptada actualmente sobre el origen ancestral del SARS-CoV-2 es la de que un virus de murciélago haya podido evolucionar hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediarios. Sin embargo aún son necesarios estudios adicionales sobre diversidad de coronavirus en fauna para aclarar el origen específico (Cyranoski, 2020).

#### **II.1.1 Etiología**

Los coronavirus son conocidos por su circulación entre algunos mamíferos y aves. El SARS-CoV-2 fue aislado por primera vez en el líquido del lavado broncoalveolar (LBA) de tres pacientes con enfermedad por COVID-19 en diciembre del 2019 y el análisis de la secuencia genómica demostró que SARSCoV-2 es 96.2% idéntico a Bat CoV RaTG13, lo cual sugiere que el virus humano comparte similitud con el de murciélago, en relación con el mercado de Wuhan en donde inició el brote. El

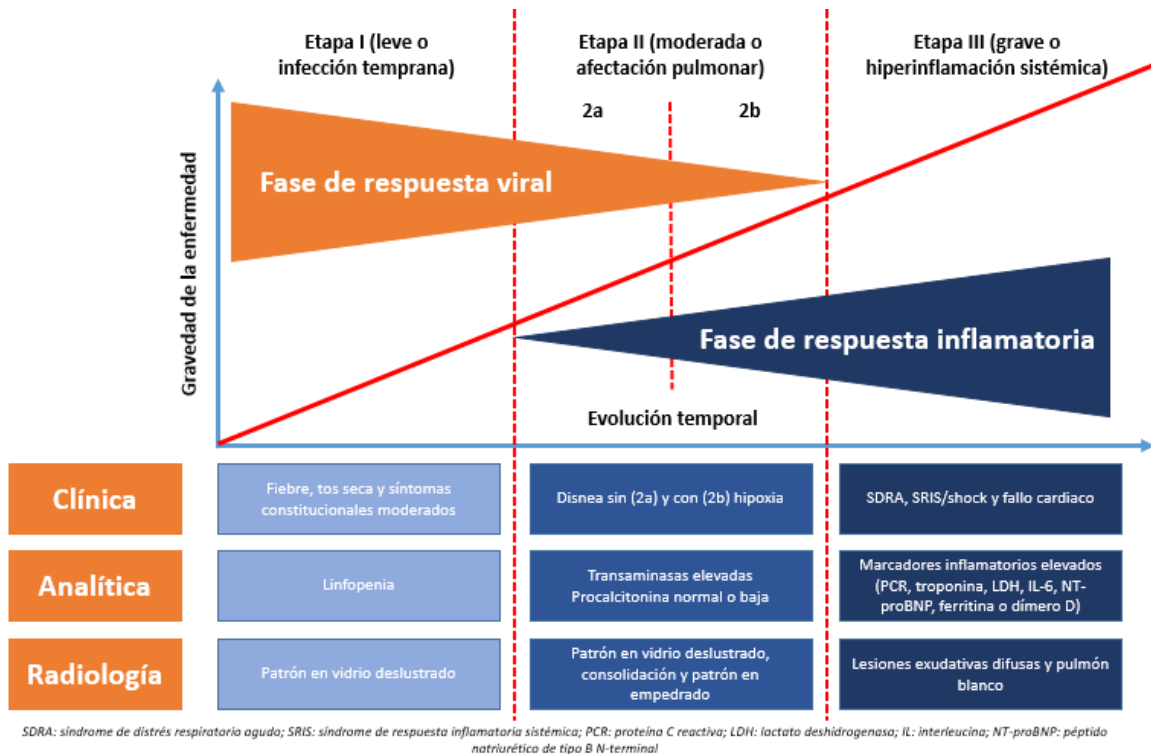
análisis filogenético de todo el genoma indica que SARS-CoV-2 comparte 79.5 y 50% de identidad de secuencia con SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente (Chen, y otros, 2020).

### **II.1.2 Fases de la enfermedad. Signos y síntomas**

Hasta la fecha se han identificado 2 subconjuntos patológicos distintos pero superpuestos (el primero desencadenado por el propio virus y el segundo por la respuesta del huésped), se ha propuesto el uso de un sistema de clasificación de tres etapas Figura 1, reconociendo que la enfermedad exhibe 3 grados de gravedad creciente, que se corresponden con hallazgos o estadios clínicos distintos:

- **Etapas 1 (leve o infección temprana):** ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de los enfermos implica un periodo de incubación asociado con síntomas leves y a menudo inespecíficos, como malestar general, fiebre y tos seca. La infección suele presentarse con síntomas respiratorios y sistémicos leves y el hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas.
- **Etapas 2 (moderada o afectación pulmonar [2a] sin y [2b] con hipoxia):** la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón provocan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia. Las imágenes revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado y en el análisis de sangre aumenta la linfopenia, junto con incremento de las transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden empezar a elevarse.
- **Etapas 3 (grave o hiperinflamación sistémica):** en este estadio se manifiesta un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar y los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados (IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1-a, factor de necrosis tumoral-a, PCR, ferritina y dímero D, troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal). En esta etapa puede acontecer el SDRA, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS),

shock, insuficiencia respiratoria e incluso el fallo cardiopulmonar (Villar Álvarez , López Yeste , & Lazo Meneses, 2020).



**Figura 1** Etapas clínicas de la enfermedad según una gravedad creciente clínica, analítica y radiológica (Villar Álvarez , López Yeste , & Lazo Meneses, 2020).

### II.1.3 Sintomatología

En el informe de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87.9%), tos seca (67.7%), astenia (38.1%), expectoración (33.4%), disnea (18.6 %), dolor de garganta (13.9%), cefalea (13.6%), mialgia o artralgia (14.8%), escalofríos (11.4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4.8%), diarrea (3.7%), hemoptisis (0.9%) y congestión conjuntival (0.8%) (World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020). También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:



**Neurológicos:** En un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2.8%), ataxia (0.5%), epilepsia (0.5%) y neuralgia (2.3%) (147). También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré (Cao-Lormeau, y otros, 2020).

**Cardiológicos:** La enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardiaco o daño agudo al miocárdico, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios (Zheng, Ma, Zhang, & Xie, 2020).

**Oftalmológicos:** En una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20.9% ojo seco, 12.7% visión borrosa, 11.8% sensación de cuerpo extraño y 4.7% congestión conjuntival (el 0.5% la presentaron como primer síntoma) (Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study, 2020).

**Otorrinolaringológicos:** Los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto (Lechien, y otros, 2020). La frecuencia con la que presentan la hiposmia/anosmia y la hipogeusia/disgeusia están descritas entre el 5% y el 65% de los casos según las series, siendo en muchos casos el primer síntoma. La pérdida de gusto y olfato fueron los síntomas que mejor predijeron la enfermedad, entre los referidos por los casos con sospecha de COVID-19 que utilizaron una aplicación de móvil de uso masivo en Reino Unido y EEUU (Menni, y otros, 2020).

**Dermatológicos:** Se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticarianas vesículas similares a varicela o púrpura. En los dedos de manos y pies lesiones acro-cianóticas parcheadas, de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas. Estas lesiones son similares a la perniosis (sabañones) y

aparecen con más frecuencia en niños y adolescentes sin otros síntomas (Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents, 2020).

**Hematológico:** Se describe mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19 que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardíaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda; también se observa una mayor incidencia de sangrados (Mei & Hu, 2020)

### **Casos asintomáticos**

Conocer la proporción de personas infectadas con un curso asintomático es complejo (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020). Algunos estudios muestran que los casos asintomáticos son más frecuentes en niños (Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update, 2020). Tanto en niños como en adultos asintomáticos se ha observado una alta proporción de alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales, que puede llegar a observarse hasta en un 70% de los casos (Huang, Xia, Chen, Shan, & Wu, 2020).

### **II.1.3 Tratamiento**

El tratamiento actual de las personas con COVID-19 es la prevención de la infección y las medidas de salud pública para su control y en los casos graves, el soporte de las funciones respiratorias con oxígeno suplementario y ventilación mecánica y cardiovascular. Es importante reconocer que no hay medicamentos, biotecnológicos ni otras formas terapéuticas que hasta ahora hayan demostrado ser eficaces en cualquiera de las etapas de la enfermedad y, por tanto, que hayan sido aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México o la FDA de los EEUU. Por todo lo anterior la Guía de manejo clínico de la COVID-19 y la guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México

recomiendan seguir las siguientes indicaciones referentes al tratamiento (Organización Mundial de la Salud, 2021):

**Tabla 1** Tratamiento farmacológico recomendado para la COVID-19 por fases clínicas de la enfermedad.

| Gravedad                     | Medicamentos y criterios de elegibilidad de los pacientes   |
|------------------------------|---|
| <b>Fase 1<br/>(Leve)</b>     | Tratamiento sintomático.  |
| <b>Fase 2<br/>(Moderado)</b> | <p><b>Heparina no fraccionada/enoxaparina:</b> Evaluar riesgo de trombosis para indicar el medicamento como tromboprolifaxis.</p> <p><b>Dexametasona u otros corticosteroides</b> con dosis equivalentes (AI): Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario para mantener SpO<sub>2</sub> ≥ 94%. Aumenta 20% la mortalidad en aquellos con SpO<sub>2</sub> ≥ 94%, quienes no requieren oxígeno.</p> <p><b>Remdesivir:</b> En pacientes hospitalizados mayores de 12 años y peso mayor a 40 kilos, con requerimiento menor a 15 litros por minuto de oxígeno. No en ventilación mecánica. Menos de 8 días desde el inicio de síntomas.</p> <p><b>Tocilizumab:</b> En pacientes con uso actual o previo de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL-6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva</p> |
| <b>Fase 3<br/>(Grave)</b>    | <p><b>Heparina no fraccionada/enoxaparina:</b> Evaluar riesgo de trombosis para indicar el medicamento como tromboprolifaxis.</p> <p><b>Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes:</b> Administrar exclusivamente en pacientes que</p>   |

requieren oxígeno suplementario. Aumenta la mortalidad en los que no requieren oxígeno.

**Tocilizumab:** En pacientes con uso actual o previo de 10 días de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.

(Secretaría de Salud, 2021)

### **II.1.3.1 Heparina no fraccionada/enoxaparina Anticoagulante:**

#### **Criterios de elegibilidad de los pacientes:**

Trombopprofilaxis en todos los pacientes hospitalizados y en los ambulatorios que la ameriten, para lo cual se debe de estratificar el riesgo de tromboembolismo venoso (con una escala como el modelo de evaluación de riesgo Caprini modificado) y el riesgo de sangrado (con una escala como el modelo de riesgo de sangrado IMPROVE).

#### **Beneficios demostrados:**

- Evita eventos tromboembólicos en pacientes que ameritan trombopprofilaxis. No se ha demostrado mayor utilidad de dosis intermedias o terapéuticas.

#### **Reacciones Adversas a enoxaparina:**

- Aumento en el riesgo de sangrado.
- Trastornos sanguíneos han sido los más frecuentemente notificados (52%), seguido de trastornos hepatobiliares (36%) y gastrointestinales (21%).
- Trastornos de la sangre y del tejido linfático: hemorragia, anemia hemorrágica, trombocitopenia, trombocitosis, eosinofilia, casos de

trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos. La trombosis se complicó con infarto de órgano o isquemia de las extremidades.

- Trastornos del sistema inmunológico: reacción alérgica, reacción anafiláctica/anafilactoide, incluyendo choque.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea.
- Trastornos vasculares: hematoma espinal (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones produjeron diversos grados de daño neurológico a largo plazo o parálisis permanente. Hemorragias de tubo digestivo o intracraneales.
- Trastornos hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, con aumento > 3 veces por encima del límite superior de normalidad), gamma-GT, deshidrogenasa láctica (LDH) y lipasas, daño hepático hepatocelular, daño hepático colestásico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria, prurito, eritema, dermatitis bullosa, alopecia, vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el lugar de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas), nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no son un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos. Alopecia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hematoma en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, otras reacciones en el lugar de inyección tales como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción, irritación local, necrosis cutánea en el lugar de inyección. Exploraciones complementarias: hiperpotasemia,
- Trastornos del sistema reproductor: priapismo.

## **Comorbilidades de importancia**

- En caso de contraindicación, usar profilaxis mecánica: dispositivo de compresión neumática intermitente, en caso de no contar con este, utilizar medias de compresión.
- Ajustar dosis para insuficiencia renal u obesidad.

## **Dosis profiláctica**

### **1.-Enoxaparina**

- Peso del paciente menor a 80 kilogramos: 40 miligramos vía subcutánea cada 24 horas durante la hospitalización y hasta completar 14 días del alta hospitalaria.
- Peso del paciente mayor a 80 kilogramos: 60 miligramos vía subcutánea cada 24 horas durante la hospitalización y hasta completar 14 días del alta hospitalaria.
- Peso del paciente mayor a 100 kilogramos: 40 miligramos vía subcutánea cada 12 horas durante la hospitalización y hasta completar 14 días del alta hospitalaria.
- En insuficiencia renal con depuración de creatinina entre 15 y 30 mL/min, disminuir dosis a la mitad. Por debajo de 15 mL/min considerar heparina no fraccionada.
- En pacientes con coagulopatía inducida por sepsis (SIC) mayor a 4 o en terapia intensiva, considerar enoxaparina a dosis intermedias (1 mg/kg al día, SC).
- En pacientes con trombosis confirmada, anticoagulación plena (1 mg/kg cada 12 horas, SC).

**2.- Heparina no fraccionada** 5000 unidades internacionales vía subcutánea cada 8 a 12 horas.

**3.- Fondaparinux** 2.5 mg vía subcutánea cada 24 horas.

### **II.1.3.2 Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes** **Inmunosupresor**

#### **Criterios de elegibilidad de los pacientes:**

- Enfermedad moderada a grave.
- No administrar en pacientes que no requieren oxígeno suplementario.

#### **Beneficio demostrado:**

- Disminución de la 27% en la mortalidad de pacientes que requirieron oxígeno
- Disminución de 36% en la mortalidad de los que requirieron ventilación mecánica inicialmente.

#### **Reacciones Adversas a dexametasona:**

- Aumento de 19% en la mortalidad de las personas que no requieren oxígeno inicialmente.
- Trastornos gastrointestinales (33%) y los sanguíneos (30%) han sido los más frecuentemente notificados, seguido de los hepatobiliares (18%).
- Trastornos del sistema inmunológico: disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea. Reacción alérgica generalizada.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfopenia, eosinopenia
- Trastornos endocrinos: hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical. Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (Síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes. Amenorrea.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: polifagia. Hipopotasemia, pancreatitis aguda.
- Trastornos oculares: cataratas.
- Trastornos respiratorios: con dosis altas, sensación de ahogamiento.
- Trastornos gastrointestinales: con dosis altas: úlcera gástrica.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local. Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia. Sudoración.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteoporosis, fragilidad ósea. Con tratamientos prolongados: atrofia muscular. Miastenia
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca.
- Trastornos vasculares: tromboembolismo, edema, hipertensión.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.

#### **Comorbilidades de importancia:**

- Diabetes tipo 1 y 2 ◦ Riesgo de hiperglucemia. Se requiere estricto control metabólico.

#### **Dosis:**

**1.- Dexametasona** 6 miligramos cada 24 horas por hasta 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

**2.- Prednisona** 40 miligramos cada 24 horas por 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero

**3.- Hidrocortisona** 50 miligramos cada 8 horas por 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

#### **II.1.3.3 Remdesivir**

#### **Criterios de elegibilidad de los pacientes:**

- Pacientes hospitalizados con enfermedad moderada.
- Menos de 8 días desde el inicio de los síntomas.
- Mayores de 12 años, con peso mayor a 40 kilos.
- Requerimientos mínimos de oxígeno, menos de 15 litros por minuto, no en ventilación mecánica.
- Unidades de salud de segundo y tercer nivel de atención.
- Tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.



- Alanino aminotransferasa (ALT) y Asparto aminotransferasa (AST) < 5 veces lo normal. Beneficios demostrados.
- Reducción de 28% en la mortalidad al día 28 en pacientes con bajos requerimientos de oxígeno, no estadísticamente significativo.

#### **Reacciones Adversas a remdesivir:**

- Aumento de 20% en la mortalidad al día 28 en pacientes con altos requerimientos de oxígeno, no estadísticamente significativo.
- Los trastornos hepato biliares han sido los más frecuentemente notificados (39%), seguidos de los trastornos generales (18%), lesiones traumáticas (13%), dermatológicas (12%) y exploraciones (12%).
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea.
- Trastornos gastrointestinales: náusea.
- Trastornos hepato biliares: transaminasas elevadas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: reacción relacionada con la perfusión.

#### **Dosis**

**Remdesivir** 200 mg al día 1, 100 mg cada 24 h subsecuentemente por 5 días.

#### **II.1.3.4 Tocilizumab**

#### **Criterios de elegibilidad de los pacientes:**

- Pacientes con enfermedad moderada a grave.
- Uso actual o previo de esteroide, a menos de que no puedan usar esteroides por contraindicación.
- No se les ha aplicado otro inhibidor de la interleucina-6 durante el internamiento actual.
- No hay evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARSCoV-2) que pueda empeorar por el tratamiento. Descartar previamente:

tuberculosis (con clínica + radiografía, PPD o IGRA), virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana.

- Necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o, empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.
- Seguimiento con galactomanano para detectar oportunamente aspergilosis pulmonar invasiva; indispensable contar con tratamiento.
- Es prudente generar y aprobar uso por comité institucional de terapéutica.
- Es opcional monitorizar niveles séricos IL-6.

### **Beneficios demostrados**

- Mortalidad. Disminución de riesgo relativo 11%, riesgo absoluto 3.2%.
- Intubación Mecánica invasiva. Disminución riesgo relativo 21%, riesgo absoluto 3.3%.

### **Reacciones Adversas a tocilizumab:**

- Los trastornos hepatobiliares han sido los que se han notificado con mayor frecuencia (44%), seguido de los trastornos hematológicos (30%) y gastrointestinales (19%).
- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: leucopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia.
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo
- Trastornos oculares: conjuntivitis. Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, ulceración oral, gastritis, estomatitis, úlcera gástrica.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de la inyección, edema periférico, reacción de hipersensibilidad.
- Trastornos hepatobiliares: daño hepático inducido por fármacos, hepatitis, ictericia, fallo hepático.
- Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia (mortal).

- Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias superiores, celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster, diverticulitis.
- Exploraciones complementarias: elevación de las transaminasas hepáticas, aumento de peso, elevación de la bilirrubina total.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos.
- Trastornos renales y urinarios: nefrolitiasis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, prurito, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson.
- Trastornos vasculares: hipertensión y comorbilidades de importancia.
- Infección concomitante.

## **Dosis**

**Tocilizumab** 8 mg/kg de peso corporal actual hasta máximo 800 miligramos, dosis única. Siempre en combinación con esteroides. (Secretaría de Salud, 2021)

### **II.1.4 Recomendaciones generales del tratamiento farmacológico de la COVID-19**

Se recomienda que a los pacientes que presentan COVID-19 grave presunta o confirmada se les administre tratamiento antibiótico empírico contra todos los agentes patógenos más frecuentes, sobre la base del criterio clínico, las características del paciente y la situación epidemiológica en el plano local; el tratamiento debe iniciarse cuanto antes (a ser posible en la hora siguiente a la valoración inicial) y, de manera ideal, después de haber obtenido muestras para hemocultivo. El tratamiento antibiótico debe evaluarse diariamente con el fin de disminuir las dosis gradualmente.

La evidencia actual no recomienda el uso de los siguientes medicamentos: arbidol, oseltamivir, ivermectina, azitromicina, nitazoxanida, Factor de transferencia, colchicina, antioxidantes, nanomoléculas de cítricos, dióxido de cloro, tampoco se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa ni de interferones. (Organización mundial de la Salud, 2021)

## **II.2 Estudios de Utilización de Medicamentos**

### **II.2.1 Concepto**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son estudios que analizan la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Abarcan la prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos, y son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora, y evaluar los logros de esas intervenciones. (Figueras, Vallano, & Narváez, 2000)

### **II.2.2 Objetivos de los Estudios de Utilización de Medicamentos**

Los estudios de utilización de medicamentos tienen 4 objetivos básicos (Figueras, Vallano, & Narváez, 2000):

- Describir los patrones de uso: Perfiles y tendencias en la utilización y los costes del tratamiento a lo largo del tiempo
- Describir la calidad del uso: En comparación con guías de prescripción, protocolos de tratamiento, formularios terapéuticos o consensos; en relación a las recomendaciones presupuestarias; en relación a modificaciones de la dosis por variaciones interindividuales, interacciones o contraindicaciones relativas

- Describir determinantes del uso: parámetros sociodemográficos, características del prescriptor (área de especialización) o características del fármaco (propiedades terapéuticas)
- Describir los resultados del uso: beneficios, reacciones adversas y consecuencias económicas.

### II.2.3 Fundamentos metodológicos y etapas de los Estudios de Utilización de Medicamentos

Gran parte del éxito de un EUM depende de las primeras etapas de su planificación: la formulación de la pregunta, la revisión del tema, la definición de los objetivos y el diseño metodológico; las etapas se mencionan más a detalle en la Tabla 2 (Figueras, Vallano, & Narváez, 2000):

**Tabla 2** Etapas de los estudios de utilización de medicamentos

| PLANTEAMIENTO   |
|---|
| <p><i>Primera etapa:</i> Identificar la pregunta y formularla de manera precisa.</p> <p><i>Segunda etapa:</i> Revisión del tema.</p> <p><i>Tercera etapa:</i> Utilidad del estudio para la resolución del problema planteado.</p> <p><i>Cuarta etapa:</i> Definición de los objetivos (a partir de la pregunta y del problema).</p> <p><i>Quinta etapa:</i> Distribución de las tareas y responsabilidades.</p>   |
| DISEÑO  |
| <p>El diseño de un EUM consiste en la elaboración del protocolo del estudio y de la hoja de recogida de datos. El protocolo del estudio es el manual en el que figuran los detalles metodológicos que permiten llevar a cabo el EUM; idealmente, debería ser lo suficientemente detallado para que el estudio pudiera realizarlo cualquier persona ajena al equipo científico que lo ha elaborado.</p> <p>Para el correcto diseño de un EUM se deben considerar las siguientes etapas:</p> <p><i>Primera etapa:</i> Definición del tipo de EUM.</p> <p><i>Segunda etapa:</i> Definición del lugar y momento de realización del estudio.</p> <p><i>Tercera etapa:</i> Identificación de la fuente de obtención de los datos.</p> |

*Cuarta etapa:* Definición de los criterios de inclusión y exclusión.

*Quinta etapa:* Definición de variables y confección de la hoja de recogida de datos.

*Sexta etapa:* Definición de la duración del estudio y del tamaño de la muestra.

A pesar de que todos los EUM tienen en común algunos aspectos de diseño, ejecución y análisis e interpretación de los resultados, los distintos tipos de EUM difieren en cuanto al lugar de realización, la fuente de los datos o criterios de inclusión y de exclusión.

## **EJECUCIÓN**

*Primera etapa:* Fase piloto.

*Segunda etapa:* Analizar la fase piloto y añadir modificaciones eventuales.

*Tercera etapa:* Recolección de los datos

## **ANÁLISIS DE LOS DATOS**

*Primera etapa:* Diseño de la base de datos.

*Segunda etapa:* Introducción de los datos.

*Tercera etapa:* Verificación de los datos introducidos.

## **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

*Primera etapa:* Analizar los resultados (en esta etapa se pueden utilizar: los análisis descriptivos y pruebas estadísticas, tablas y figuras; etc).

*Segunda etapa:* Interpretar y contextualizar.

Se tiene en cuenta el conocimiento previo sobre el tema, el diseño del EUM y sus limitaciones, así como la situación local y sus condicionantes.

## **DIVULGACIÓN E IMPACTO**

*Primera etapa:* Publicación de los resultados.

- A los profesionales del servicio (hospitales o farmacias).
- A las autoridades sanitarias.
- A la comunidad científica local e internacional.

*Segunda etapa:* Lograr el impacto. Diseñar acciones para modificar actitudes.

Esta última etapa se cumple con la elaboración de seminarios, conferencias, charlas educativas, boletines, protocolos de tratamiento; etc.

(Figueras, Vallano, & Narváez, 2000)

## II.2.4 Clasificación de los estudios de utilización de medicamentos

En general, las clasificaciones no agrupan los EUM en función de la metodología empleada para realizar el estudio sino de las distintas características de las variables principales del estudio. Así, un determinado EUM puede pertenecer, dentro de una misma clasificación, a más de un tipo de estudio al analizar varios tipos de variables, no existiendo un único criterio de clasificación en los EUM.

Una propuesta de clasificación se expresa en la Tabla 3 (Figueiras, Caama, & Otero, 2000):

**Tabla 3** Clasificación de los estudios de utilización de medicamentos.

| TIPO DE ESTUDIO                | OBJETIVO  | FUENTES   | INFORMACIÓN OBTENIDA  |
|--------------------------------|---|---|---|
| <b>DESCRIPTIVOS</b>            |   |   |   |
| <i>Consumo</i>                 | Describir y cuantificar los medicamentos usados                                 | Tendencias comparadas del consumo de medicamentos<br>Cifras de ventas del mercado | Análisis de la situación<br>Comparación entre diferentes ámbitos<br>Tendencias temporales |
| <b>ANALÍTICOS</b>              |   |   |   |
| <i>Prescripción-indicación</i> | Describir las indicaciones en las que se emplea un fármaco o grupo de fármacos. | Historias clínicas<br>Subgrupos de tratamientos de riesgo                         | Descripción de la idoneidad del uso de medicamentos para la indicación estudiada          |
| <i>Indicación-prescripción</i> | Identificar los fármacos empleados en una indicación determinada                | Historias clínicas<br>Subgrupos de pacientes de riesgo                            | Criterios de utilización de protocolos terapéuticos y/o pautas según la                   |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|   |   |   | prescripción estudiada  |
| <i>Esquema terapéutico</i>                                  | Describir las características de la utilización práctica de los medicamentos: fármaco seleccionado, dosis y duración del tratamiento, cumplimiento terapéutico, etc.  | Recetas médicas<br>Historias clínicas<br>Hojas de enfermería<br>Hojas de medicación<br>Entrevista con el paciente | Calidad de empleo de medicamentos, el grado de cumplimiento terapéutico, etc.   |
| <i>Factores que condicionan los hábitos de prescripción</i> | Describir las características relacionadas con la estructura sanitaria, prescriptores, dispensadores, usuarios u otros agentes relacionados con el empleo de medicamentos y su asociación a hábitos de prescripción o dispensación. | Encuestas específicas<br>Datos sociodemográficos<br>Historias clínicas<br>Recetas médicas                         | Identificación sobre áreas prioritarias de mejora en el uso de medicamentos, así como sobre las posibilidades reales de éxito de dicha intervención |
| <i>Análisis del impacto de la utilización de</i>            | Describir el resultado en términos clínicos (eficacia y   | Historias clínicas<br>Encuestas específicas   | Datos relacionados con el éxito o fracaso de una pauta  |



|                               |  |  |   |
|-------------------------------|--|--|---|
| <i>los medicamentos</i>       | seguridad),<br>económicos y<br>humanos del<br>tratamiento<br>farmacológico   |  | farmacoterapéutica.<br>Satisfacción y<br>calidad de vida del<br>paciente  |
| <b>DE INTERVENCIÓN</b>        |  |  |   |
| <i>Orientados a problemas</i> | Modificar problemas<br>relacionados con la<br>utilización de<br>medicamentos<br>puestos en<br>evidencia mediante<br>los correspondientes<br>EUN analíticos | Historias clínicas<br>Grupos de<br>pacientes de riesgo<br>Grupos de<br>tratamientos de<br>riesgo | Datos relacionados<br>con el éxito o<br>fracaso de una<br>intervención<br>realizada en<br>relación con el<br>problema<br>detectado. |

### II.2.5 Metodologías para la evaluación de la prescripción

Para evaluar la calidad de la prescripción es conveniente distinguir entre aspectos de racionalidad farmacológica (eficacia del medicamento) y racionalidad económica (eficiencia del fármaco), teniendo en cuenta los datos clínicos y las pruebas diagnósticas realizadas en cada paciente. Es decir, la calidad de la prescripción implica que desde un punto de vista clínico el tratamiento farmacológico sea efectivo al menor costo posible (Soto , 2006). Definido esto ahora podemos analizar algunas de las metodologías empleadas para la evaluación de la prescripción.

Para el estudio de la calidad de prescripción, los criterios más empleados son los basados en la cuantificación del empleo de medicamentos de utilidad terapéutica baja (UTB), el porcentaje de fármacos prescritos que se encuentran en la guía farmacoterapéutica del área y la prescripción de medicamentos genéricos (Saturno Hernández, 1996). Estos criterios, introducidos para la gestión, son utilizados como indicadores de calidad, pero es cuestionable si son una medida de la calidad o sólo

una herramienta de contención del gasto, lo que ha hecho que no estén ampliamente aceptados como indicadores de calidad. (Campbell & Cantrill , 2000).

Otro ejemplo de cómo evaluar la calidad en la prescripción es el propuesto por Gómez y colaboradores donde elaboraron un sistema de indicadores y estándares, diseñado mediante un grupo de consenso de médicos de atención primaria (AP), que permita mejorar el análisis de la calidad de los medicamentos prescritos y su utilidad en la planificación y que incorpore aspectos de la prescripción no contemplados actualmente (Gomez, Arcos , Rubiera , & Rigueria , 2003).

En la evaluación de la calidad de prescripción en pacientes geriátricos, se emplea dos metodologías: explícita e implícita. La primera, utiliza lista de fármacos a evitar en los adultos mayores y los métodos implícitos evalúan la prescripción farmacológica en un paciente determinado en forma similar a una auditoría médica y el instrumento más utilizado es el Medication Appropriateness Index (MAI); últimamente se ha agregado el ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders). Esta metodología tiene 43 indicadores y considera que el proceso de prescripción farmacológica sigue cuatro procesos básicos que son el reconocimiento de las indicaciones específicas de un medicamento, elección del fármaco adecuado, registro en la historia clínica, Educación al paciente en coordinación con los otros médicos tratantes y el seguimiento del caso (Oscanoa & Castañeda , 2010).

### **III. JUSTIFICACIÓN**

No hay evidencia actual de ensayos clínicos para recomendar un tratamiento específico para pacientes con infección por SRAS-CoV-2, lo más importante es asegurar un tratamiento de soporte precoz, administrar antibióticos para tratar los posibles agentes etiológicos del síndrome de distrés respiratorio agudo, no administrar corticoides de forma rutinaria y adaptar el tratamiento a las condiciones de cada persona y sus comorbilidades (Díez, y otros, 2020) (Centers for Disease Control and Prevention, 2020) (Sanders, Monogue, Jodlowski, & Cutrell, 2020).

Aunque muchos medicamentos tienen actividad in-vitro contra diferentes coronavirus, actualmente no hay evidencia clínica sólida que respalde la eficacia y seguridad de ninguno contra cualquier coronavirus en humanos, incluido el SARS-CoV-2 (Kalil, 2020).

No está claro si el tratamiento con lopinavir-ritonavir y otros antirretrovirales mejoran los resultados clínicos o previenen la infección entre pacientes con alto riesgo de adquirirla (Ford, y otros, 2020). Lopinavir-ritonavir no se asoció con una mejoría clínica ni con una disminución de la mortalidad estadísticamente significativas a los 28 días. Además, su potencial para generar hepatotoxicidad es un factor relevante ya que la infección por COVID-19 también puede alterar la función hepática. A pesar de estos resultados nada alentadores, son necesarios más estudios y de mejor calidad para confirmar o excluir definitivamente este tratamiento (Cao, y otros, 2020)

Varios estudios no controlados o con pocos pacientes con hidroxiclороquina apuntan resultados contradictorios. De momento no hay evidencia relevante con este medicamento aunque hay más de una veintena de estudios en marcha con mayor evidencia (Gupta & Agrawal, 2020) (Sanders, Monogue, Jodlowski, & Cutrell, 2020).

Remdesivir tiene una potente actividad in-vitro de amplio espectro contra varios coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, por lo que algunos autores la consideran una terapia potencial prometedora para COVID-19 (Sanders, Monogue, Jodlowski, & Cutrell, 2020). En un estudio no controlado de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave que fueron tratados con remdesivir de uso compasivo, se observó una mejoría clínica en 36 de 53 pacientes (68%) (Grein, y otros, 2020). En una primera publicación, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado, remdesivir fue superior a placebo en acortar tiempo de recuperación (11 vs 15 días) (Beigel, y otros, 2020).

También se están evaluando otros medicamentos como el arbidol, ribavirina y el favipiravir, en algunos casos con resultados prometedores, aunque todavía con estudios iniciales y no controlados (Gautret, y otros, 2020) (Dong L, 2020). Algunos estudios no controlados y con pocos casos que usaron plasma convaleciente en

pacientes con COVID-19 encontraron algún beneficio, pero esos resultados podrían estar relacionados con la progresión natural de la enfermedad o con otros tratamientos que recibieron los participantes (Valk, y otros, 2020).

Algunos estudios publicados no respaldan el uso rutinario de corticosteroides en COVID-19, pero algunos hallazgos sugieren que la metilprednisolona podría reducir la tasa de mortalidad en las formas más graves de la afección (Yang, Wang, Zhu, & Liu, 2020).

Estudios preclínicos generaron dudas sobre la seguridad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en pacientes con COVID-19; Estudios posteriores lo descartan y aconsejan continuar los tratamientos. La retirada de los IECAs/ARA II en pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, puede provocar inestabilidad clínica y resultados adversos para la salud (Mehra, y otros, 2020).

La rehabilitación respiratoria de seis semanas puede mejorar la función respiratoria, la calidad de vida y la ansiedad de los pacientes ancianos con COVID-19, pero tiene poca mejoría significativa en la depresión en los ancianos (Liu, y otros, 2020).

En muchos países, los médicos están administrando a pacientes con COVID-19 medicamentos no aprobados para tratar esta enfermedad. Se considera que el uso de medicamentos autorizados para indicaciones no aprobadas por un organismo nacional de reglamentación farmacéutica constituye un uso «no indicado». La prescripción de medicamentos para usos no indicados puede estar sujeta a leyes y reglamentos nacionales. Todos los trabajadores de la salud deben conocer y cumplir las leyes y reglamentos que regulan la práctica médica. Además, ese tipo de prescripción debe efectuarse caso por caso. Hay que evitar acumular reservas innecesarias y provocar problemas de escasez de medicamentos aprobados que son necesarios para tratar otras enfermedades.

Puede ser éticamente lícito ofrecer a determinados pacientes tratamientos experimentales de emergencia al margen de los ensayos clínicos, a condición de

que no exista un tratamiento de eficacia comprobada; no sea posible iniciar de inmediato estudios clínicos; el paciente o su representante legal aporten su consentimiento informado; y la intervención de emergencia sea supervisada y sus resultados documentados y comunicados a su debido tiempo a la comunidad médica y científica en general.

La decisión de administrar un tratamiento no probado o experimental corresponde al médico y al paciente, pero debe ajustarse a lo indicado por el comité de ética hospitalaria de cada institución y a la legislación nacional. Cuando sea posible y factible administrar el tratamiento en el marco de un ensayo clínico, deberá hacerse a menos que el paciente decline participar en el ensayo.

Si no es posible administrar el tratamiento en el marco de un ensayo clínico, es imprescindible mantener un registro adecuado del uso del medicamento, de conformidad con la legislación nacional, así como supervisar y registrar los resultados que se obtengan con los pacientes.

Si los primeros resultados de un tratamiento no probado o experimental son prometedores, el tratamiento debe estudiarse en el contexto de un ensayo clínico oficial además de realizar diferentes estudios de utilización de medicamentos con el fin de establecer su seguridad, eficacia, riesgos y beneficio.

#### **IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La necesidad de una terapia segura y efectiva para tratar la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

#### **V HIPÓTESIS**

La prescripción de medicamentos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), hospitalizados en el servicio de cuidados críticos del Hospital H+ Querétaro es correcta y se trata de manera segura y efectiva.

#### **VI OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los tratamientos utilizados en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en el servicio de cuidados críticos del hospital H+ Querétaro, a través de un estudio de indicación prescripción con la finalidad de contribuir al uso racional de los medicamentos en esta enfermedad.

##### **VI.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar la muestra objetivo de estudio, a partir de variables biosociales y clínicas.
- Analizar la prescripción de medicamentos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en la unidad de cuidados intensivos del Hospital H+ Querétaro, a través de los indicadores: indicación, esquema terapéutico, individualización del tratamiento y las combinaciones medicamentosas).
- Evaluar las reacciones adversas que se detecten en los pacientes que reciben tratamiento para la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

## **VII. METODOLOGÍA**

### **VII.1 Características generales de la investigación**

Se realizó un estudio observacional, longitudinal de utilización de medicamentos del tipo indicación-prescripción con elementos del esquema terapéutico y consecuencias prácticas, con el objetivo de evaluar los tratamientos utilizados en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en el servicio de cuidados críticos del hospital H+ Querétaro durante el período de diciembre 2020 a marzo del 2021.

#### **VII.1.1 Características del universo y de la muestra a estudiar**

El universo estuvo conformado por todos los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Hospital H+ Querétaro con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) durante el período diciembre 2020 a marzo 2021 confirmado por prueba de laboratorio (PCR TIEMPO REAL).

La muestra se seleccionó a partir del universo, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión, exclusión y salida:

##### *Criterios inclusión:*

- Todos los expedientes de pacientes que refieren infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) confirmada con prueba de laboratorio (PCR TIEMPO REAL) sin importar edad y sexo que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en el período de diciembre 2020 a marzo del 2021.

##### *Criterios de exclusión:*

- Todos los pacientes en cuyo expediente el tratamiento farmacológico reportado no incluyera medicamentos usados para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

#### *Criterios de salida:*

- Todos los pacientes en cuyo expediente constaba que fueron trasladados a otra institución.
- Todos los pacientes en cuyo expediente constaba que el paciente había solicitado su alta voluntaria.
- Todos los expedientes de pacientes que una vez incluidos en el estudio no fuera posible extraer toda la información necesaria por no encontrarse registrada en dicho documento, no ser legible o estar incompleta.

#### **VII.1.2 Consideraciones éticas:**

De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica como Investigación sin riesgo, al emplearse técnicas y métodos de investigación documental, al no tener trato directo con los pacientes solo la lectura de su expediente, no realizarse procedimiento de intervención en ninguna de las etapas del estudio. Aun teniendo el dato presente, se omitió el nombre del paciente, incluyéndose solo sus iniciales o el número de su episodio.

Se obtuvo la aprobación del comité de ética en investigación del Hospital H+ Querétaro mediante una carta a la cual se anexa el protocolo de investigación que dio salida a la presente investigación, además se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas y legales que amparan el uso y publicación de la información.

#### **VII.2 Metodología de la investigación**

##### **VII.2.1 Caracterización de la muestra objeto de estudio.**

A partir de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en este estudio se concentró la información en la planilla de recolección de datos (**Anexo**



1) y se realizó la caracterización de la muestra teniendo en cuenta las variables descritas en la Tabla 4.

**Tabla 4** Operacionalización de las variables

| Variable                             | Descripción  | Clasificación  |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>Edad</b>                          | Años cumplidos, según la fecha de nacimiento manifestada en el expediente clínico. | Los rangos de edad seleccionados se sustentaron en el tipo de población que atiende el Hospital H+ Querétaro y de acuerdo a la clasificación establecida por la OMS para este rango estableciéndose lo siguiente:<br><b>Adulto:</b> 27-59 años<br><b>Adulto mayor:</b> > 60 años   |
| <b>Género</b>                        | Característica biológica según caracteres sexuales primarios y secundarios         | <b>Masculino (M):</b> Cuando el aparato genital del individuo correspondía a los órganos genitales masculinos.<br><b>Femenino (F):</b> Cuando el aparato genital del individuo correspondía a los órganos genitales femeninos.   |
| <b>Hábitos de consumo</b>            | Consumo de tabaco<br><br>Consumo de alcohol  | <b>No:</b> Cuando el paciente refirió nunca haber consumido tabaco<br><b>Si:</b> Cuando el paciente refirió haber consumido tabaco al menos una vez.<br><b>No:</b> Cuando el paciente refirió nunca haber consumido bebidas alcohólicas<br><b>Si:</b> Cuando el paciente refirió haber consumido bebidas alcohólicas al menos una vez. |
| <b>Cuadro clínico característico</b> | Conjunto de signos y síntomas referidos por  | <b>Presente:</b> Cuando el paciente manifestó uno o varios de los siguientes síntomas: tos, fiebre, cefalea, disnea,   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>de la enfermedad</b></p>   | <p>el paciente y registrado en el expediente.</p>  | <p>irritabilidad, diarrea, dolor torácico, escalofríos, odinofagia, mialgia, artralgias, ataque al estado general, rinorrea, polipnea, vómito, dolor abdominal, conjuntivitis o cianosis.</p> <p><b>Ausente:</b> Cuando el paciente no manifestó ninguno de los síntomas antes descritos.</p>   |
| <p><b>Diagnostico confirmado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa)</b></p> | <p>Cuando los signos y síntomas indicadores de SARS-CoV-2 (COVID-19) presentes en el paciente fueron confirmados con el PCR por un resultado positivo.</p> | <p><b>Confirmado:</b> Cuando la prueba indicó resultado positivo</p> <p><b>No confirmado:</b> Cuando la prueba indicó resultado negativo</p>  |
| <p><b>Factores de riesgo</b></p>   | <p>Factores que condicionaron una mayor susceptibilidad del paciente a la enfermedad</p>   | <p><b>Presencia:</b> Cuando el paciente presentó las siguientes enfermedades, mismas que fueron clasificadas con CIE-10:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad superior a 60 años</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Enfermedades no transmisibles subyacentes como: Diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, neumopatías crónicas (EPOC, asma), enfermedades cerebrovasculares, nefropatías</li> </ul> |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   |   | <p>crónicas, inmunodepresión (VIH/SIDA), cáncer de cualquier tipo.</p> <p><b>Ausencia:</b> Cuando el paciente no presenta ninguno de los factores de riesgo ya mencionados</p>   |
| <p><b>Tratamiento prescrito</b></p>         | <p>Medicamentos indicados por el médico prescriptor para tratar la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)</p>  | <p>Se describirá el tratamiento identificando los medicamentos indicados, la dosis prescrita, los intervalos de administración y el tiempo, así como se clasificarán los medicamentos prescritos de acuerdo al grupo farmacológico descrito a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivirales</li> <li>• Inmunoestimulantes</li> <li>• Antimicrobianos</li> <li>• Antipalúdicos</li> <li>• Antimaláricos</li> <li>• Antimicóticos</li> <li>• Corticosteroides</li> <li>• Anticuerpos monoclonales</li> <li>• Anticoagulantes</li> </ul> |
| <p><b>Días de estancia hospitalaria</b></p> | <p>Se refiere al número de días transcurridos desde la hora de llegada del paciente al servicio de admisión y que formaliza su ingreso, hasta el día en que abandona el hospital.</p> | <p><b>Estancia baja:</b> Cuando el paciente permanece en la unidad de cuidados críticos menos de 5 días.</p> <p><b>Estancia media:</b> Cuando el paciente permanece en el hospital entre 5 y 10 días.</p> <p><b>Estancia alta:</b> Cuando el paciente permanece en el hospital por más de 10 días</p>  |

## VII.2.2 Análisis de la prescripción de medicamentos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Para analizar la prescripción de medicamentos en esta enfermedad se tomaron los datos del expediente clínico del paciente y se utilizaron los siguientes indicadores:

- a) **Indicación**
- b) **Esquema terapéutico.**
- c) **Individualización del tratamiento.**
- d) **Combinaciones medicamentosas.**

a) **Indicación:** Se consideró que el medicamento era necesario y recomendado cuando se indicó teniendo en cuenta la Guía de manejo clínico de la COVID-19 de la OMS y por la guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.

Bajo estas condiciones se establecieron las siguientes categorías para la indicación:

- A:** Medicamento necesario y elección del recomendado.
- B:** Medicamento necesario y elección del no recomendado.
- C:** Medicamento no necesario y si prescripto.

Por lo tanto, se definió como:

**Indicación adecuada:** Cuando la indicación correspondió con la categoría A

**Indicación inadecuada:** Cuando correspondió con la categoría B o C

b) **Esquema terapéutico:** Se tuvo en cuenta que la dosis, la frecuencia, la duración del tratamiento y la vía de administración utilizada en la prescripción se correspondió con lo establecido en la Guía de manejo clínico de la COVID-19.

Por lo tanto, se definió como:

- **Esquema terapéutico adecuado:** Cuando la dosis, frecuencia de administración, duración del tratamiento y vía de administración utilizada en la prescripción se correspondía con lo establecido en la Guía de manejo clínico de la COVID-19.

- **Esquema terapéutico inadecuado:** Cuando la dosis, frecuencia de administración, duración del tratamiento y vía de administración no se correspondía con el establecido en la Guía de manejo clínico de la COVID-19 y la guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.

c) **Individualización del tratamiento:** Se evaluó que a la hora de la prescripción el médico tratante tuviera en cuenta de manera individualizada la edad, los antecedentes patológicos personales, la gravedad de la enfermedad y las contraindicaciones del medicamento.

Por lo que se definió como:

- **Individualización del tratamiento adecuada:** Cuando se tuvo en cuenta en la prescripción, la edad del paciente, los antecedentes patológicos y contraindicaciones de los medicamentos indicados según lo establecido en la Guía de manejo clínico de la COVID-19 y la guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.
- **Individualización del tratamiento inadecuada:** Cuando no se tuvieron en cuenta en la prescripción los parámetros antes mencionados, según lo establecido en la Guía de manejo clínico de la COVID-19 y la guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.

### **Combinaciones medicamentosas:**

Para evaluar las combinaciones medicamentosas que se presentaron, se procedió a su identificación mediante el análisis de los esquemas terapéuticos prescritos al paciente, teniendo en cuenta aquellas combinaciones que provocaron una interacción medicamentosa.

Las combinaciones fueron clasificadas de la forma siguiente:

**Potenciales:** Cuando en la combinación medicamentosa la interacción no se manifestó en el paciente, pero la misma estaba documentada en la literatura.

**Reales:** Cuando en la combinación medicamentosa la interacción se manifestó en el paciente y la misma estaba o no documentada en la literatura.

Las interacciones medicamentosas detectadas como consecuencia de las combinaciones medicamentosas se clasificaron según su tipo y significación clínica del modo siguiente:

**Interacciones medicamentosas beneficiosas:** Aquellas interacciones medicamentosas que modificaron el efecto de uno de los fármacos en beneficio del paciente.

De acuerdo a su significación clínica estas se clasificaron en:

- **Alta:** Aquella interacción en la que se modificó significativamente el efecto de los fármacos combinados, en beneficio del tratamiento, sin que ello representara un peligro para la vida del paciente, ni tampoco daño permanente de algún sistema, siendo documentada en la literatura y evidenciada su efectividad en el paciente.
- **Moderada:** Cuando la interacción provocó alteraciones farmacológicas en los efectos de los medicamentos combinados, sin provocar reacciones adversas en el paciente, pero sí alteraciones beneficiosas para el tratamiento del mismo, así como eran documentadas en la literatura, y no siempre se evidenciaba su efectividad en el paciente.
- **Baja:** Aquella interacción que constituyó una ventaja terapéutica para el tratamiento del paciente porque no puso en peligro su vida, no se evidenció su efectividad en el paciente y se documenta en la literatura.

**Interacciones medicamentosas riesgosas:** Todas aquellas interacciones en las que se modificó el efecto de la medicación que se combinaba y la misma conducía a riesgo para la vida del paciente.

De acuerdo a su significación clínica se clasificó en:

- **Alta:** Aquella interacción que desencadenó efectos adversos graves o alteraciones significativas de las respuestas, a uno de los medicamentos participantes en la combinación, se evidenció en el paciente o pudo desencadenarse y se documentaba en la literatura.
- **Moderada:** Aquella interacción que dio lugar a alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas notables, sin que se observara en el paciente efectos adversos de orden toxicológico y se documentaba en la literatura
- **Baja:** Cualquier otra situación que no implicó el rechazo de la interacción, pero sí constituyó un elemento potencial de error en terapéutica, documentado o no en la literatura.

Una vez realizada la evaluación de las combinaciones medicamentosas se definió lo siguiente:

**Combinaciones medicamentosas adecuadas:** Si las combinaciones medicamentosas detectadas dieron lugar a interacciones medicamentosas del tipo beneficiosas potenciales o reales.

**Combinaciones medicamentosas inadecuadas:** Si las combinaciones medicamentosas detectadas dieron lugar a interacciones medicamentosas del tipo riesgosas potenciales o reales.

Teniendo en cuenta los cuatro indicadores establecidos (indicación, esquema terapéutico, individualización del tratamiento y combinaciones medicamentosas) la prescripción se clasificó del modo siguiente:

**Prescripción correcta:** Cuando se cumpla con la adecuación de los cuatro indicadores o al menos tres de ellos.

**Prescripción incorrecta:** Cuando dos o más indicadores no cumplan con la adecuación.

### **VII.2.3 Evaluación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) detectadas:**

Las RAM se detectaron a través de la historia clínica del paciente y la notificación realizada por los profesionales de la salud que laboraron en el área de cuidados intensivos del hospital durante el período de estudio, mismas que se evaluaron a través del Algoritmo de Naranjo y se clasificaron según lo establecido por la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, así como por su mecanismo de acción según la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson.

Se realizó una asociación entre la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia y la aplicación del Algoritmo de Naranjo para establecer la relación causal entre el fármaco sospechoso y el hecho clínico observado, las RAM detectadas se clasificaron por su imputabilidad en:

**Definida (Cierta):** Un acontecimiento clínico o una alteración en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, con una re-exposición concluyente.

**Probable:** un acontecimiento clínico o una alteración en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

**Posible:** un acontecimiento clínico o una alteración en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la



administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

**Dudosa (Improbable):** un acontecimiento clínico o una alteración en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

La clasificación **Condiciona/No clasificada y No evaluable/Inclasificable**, no se consideraron dentro de este estudio por no tener un análogo dentro de la clasificación de la causalidad en el algoritmo de Naranjo.

Para la clasificación como lo indica la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia se tuvo en cuenta lo siguiente:

**Por la gravedad de la reacción:**

**Graves (serias):** Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- Causan la muerte del paciente.
- Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados medicamento importantes.

**No Graves:** A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en el punto se reacciones graves, mencionado con anterioridad.

### **Por la significación clínica de la reacción:**

**Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.

**Moderadas:** Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

**Severas:** Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Para la clasificación por su mecanismo de acción según la propuesta por Rawlins y Thompson se estableció lo siguiente:

**RAM tipo A - Dosis Dependientes:** Son efectos farmacológicos aumentadas o exageradas de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa debida a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

**RAM tipo B - Dosis Independientes:** Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente. Son difíciles de evitar.

También pueden producir, al igual que las de tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las RAM de tipo B pueden ser de causa desconocida o idiosincráticas –inmunoalérgicas.

- **Idiosincráticas:** Aquellas que resultan de una sensibilidad peculiar del individuo a los efectos del fármaco, como consecuencia de alguna característica distintiva y propia del individuo (idiosincrasia), específicamente aquellas reacciones de base genética, debidas a una dotación enzimática especial del individuo.
- **Inmunoalérgicas:** Aquellas de naturaleza inmunológica que ocurren como resultado de una sensibilización anterior al fármaco o a productos químicos estructuralmente relacionados. Por lo que se necesita de un contacto previo y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo y su intensidad no se relacione con la dosis administrada y se clasificaron de acuerdo a su tipo en:
  - *Tipo 1.*- Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad inmediata
  - *Tipo 2.*- Citotóxicas
  - *Tipo 3.*- Complejo inmunológico tóxico
  - *Tipo 4.*- Reacciones de tipo celulares o de hipersensibilidad tardía

**RAM tipo C - Crónico:** Aparecen luego del uso crónico de un medicamento; encontramos ejemplos en el daño renal por uso prolongado de AINES, hiperplasia gingival por uso crónico de fenitoina y síndrome de Cushing por uso crónico de glucocorticoides.

**RAM tipo D - Diferidas:** Aparecen mucho tiempo después de haber estado expuesto al medicamento, como cáncer o malformaciones congénitas; por ejemplo, el cáncer vaginal de células claras en hijas de madres que recibieron dietilestilbestrol.

**RAM tipo E - Final:** Son debidas a la suspensión del tratamiento farmacológico, en lo que se llama comúnmente el efecto de rebote; como ejemplos tenemos una crisis hipertensiva al suspender un antihipertensivo, convulsiones al suspender un

anticonvulsivante o insuficiencia suprarrenal aguda por suspensión de glucocorticoides.

**RAM tipo F - Falla:** Son los fallos terapéuticos, que son registrados como RAM en algunos sistemas de farmacovigilancia, al considerar que el fallo no es un efecto buscado o deseado; puede ser debido a la elección errónea del fármaco, o cuando la calidad del medicamento empleado no es suficiente para reproducir el efecto de un medicamento bioequivalente. (Laporte & Tognoni , 1993)

## **VII.3 TÉCNICAS DE OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

### **VII.3.1 Técnicas de obtención de la información**

La información se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), solicitados al área archivo el área archivo clínico del hospital H+ Querétaro mediante un listado previo de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, previa autorización para acceder a esta área y revisar la documentación.

Todos los datos obtenidos del expediente clínico fueron recogidos en la planilla de recolección de datos (**Anexo 1**) diseñada para estos fines, que permitió no sólo la caracterización de la muestra sino la evaluación de la información obtenida.

### **VII.3.2 Técnicas de procesamiento y análisis de la información**

La información obtenida de los expedientes clínicos será llevada a una base de datos, utilizando el Microsoft y fue procesada a través del cálculo y la comparación de porcentajes como medida de resumen y el test chi cuadrado ( $X^2$ ) estableciendo un nivel de significación para  $p \leq 0.05$ .

## VIII. RESULTADOS

### VIII.1 Caracterización de la muestra objeto de estudio.

La muestra objeto de estudio estuvo constituida por 77 pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital H+ Querétaro durante el periodo diciembre 2020 a marzo 2021.

La distribución por grupo de edades y género se presenta en la Tabla 5, como puede observarse esta enfermedad se presentó con mayor frecuencia en el género masculino (79%) cuyas edades oscilaron entre 27-59 años (64%) resultados no significativos desde el punto de vista estadístico para  $p \leq 0.05$  ( $p = 0.460$ )

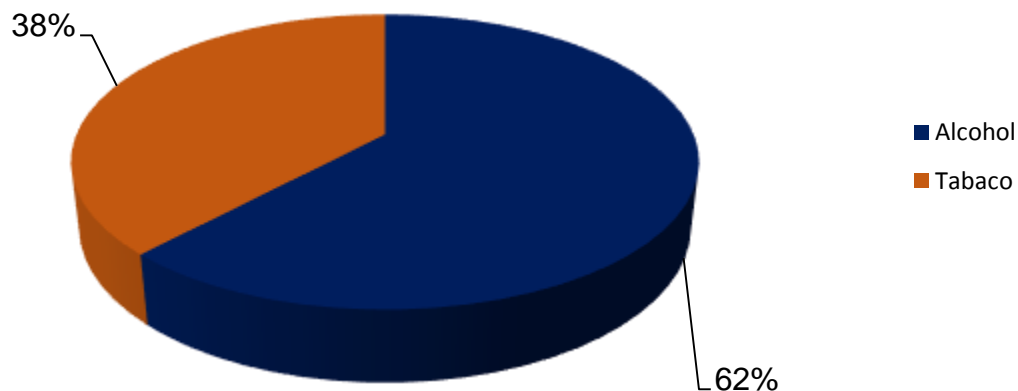
**Tabla 5** Comportamiento de edad y género en paciente infectados con SARS-CoV-2

| Edad                                  | Género    |           |          |    | Total |           |
|---------------------------------------|-----------|-----------|----------|----|-------|-----------|
|                                       | Masculino |           | Femenino |    | No    | %         |
|                                       | No        | %         | No       | %  |       |           |
| <b>Adulto:<br/>27-59 años</b>         | 40        | 66        | 9        | 56 | 49    | <b>64</b> |
| <b>Adulto mayor:<br/>&gt; 60 años</b> | 21        | 34        | 7        | 44 | 28    | 36        |
| <b>Total</b>                          | 61        | <b>79</b> | 16       | 21 | 77    | 100       |

Test de Chi cuadrado  $\chi^2=3.100$   $p= 0.460$   $p 0,05$

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

La Figura 2 representa el comportamiento de los hábitos de consumo en la muestra objeto de estudio, el consumo de alcohol fue el hábito más frecuente (62%), seguido del consumo de tabaco (38%), el consumo de café no se consideró dentro del estudio por no contar con la información dentro del expediente.



**Figura 2** Comportamiento de los hábitos de consumo en la muestra evaluada.

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos

Las Tablas 6 y 7 representan el comportamiento de los hábitos de consumo en la muestra evaluada de acuerdo al género y la edad. Como puede observarse en la Tabla 6 estos hábitos fueron más frecuentes en el género masculino con un 74% y un 92%. Respectivamente; los resultados son no significativos desde el punto de vista estadístico para  $p \leq 0.05$  ( $p = 0.950$ ).

**Tabla 6** Comportamiento de los hábitos de consumo según el género

| Género    | Consumo de tabaco |    | Consumo de alcohol |    |
|-----------|-------------------|----|--------------------|----|
|           | No                | %  | No                 | %  |
| Femenino  | 1                 | 8  | 5                  | 26 |
| Masculino | 11                | 92 | 14                 | 74 |
| Total     | 12                | 38 | 19                 | 62 |

Test de Chi cuadrado  $\chi^2 = 0.072$   $p = 0.950$   $p = 0,05$

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

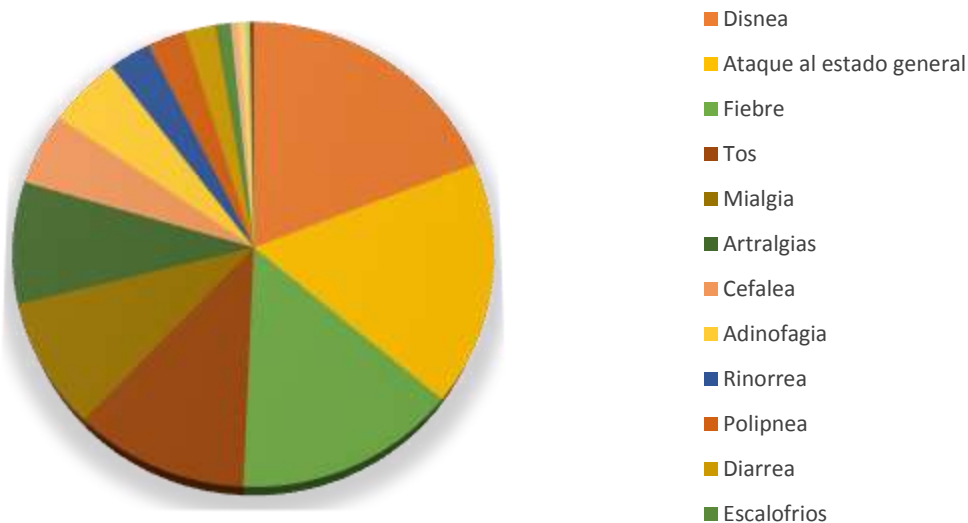
Al analizar el comportamiento de dichos hábitos en los diferentes grupos etarios Tabla 7 puede decirse que los hábitos de consumo fueron más frecuentes en pacientes cuyas edades oscilaron entre 27-59 años (64%), siendo el consumo de alcohol el más frecuente en este rango de edad (70%), sin embargo, el consumo de tabaco prevaleció entre los pacientes >60 años (55%).

**Tabla 7** Comportamiento de hábitos de consumo según la edad

| Hábitos de consumo | 27-59 años |           | >60 años |           |
|--------------------|------------|-----------|----------|-----------|
|                    | No         | %         | No       | %         |
| Tabaco             | 6          | 30        | 6        | <b>55</b> |
| Alcohol            | 14         | <b>70</b> | 5        | 45        |
| <b>Total</b>       | 20         | <b>64</b> | 11       | 36        |

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

En la Figura 3 puede apreciarse que la disnea (19%), el ataque al estado general (17%) y la fiebre (14.6%) fueron los principales síntomas, referidos por los pacientes de la muestra, que fueron diagnosticados con infección por el virus SARS-CoV-2. El 100% de la muestra manifestó uno o varios de los signos y síntomas característicos de la enfermedad y en el 100% se confirmó el diagnóstico mediante PCR.

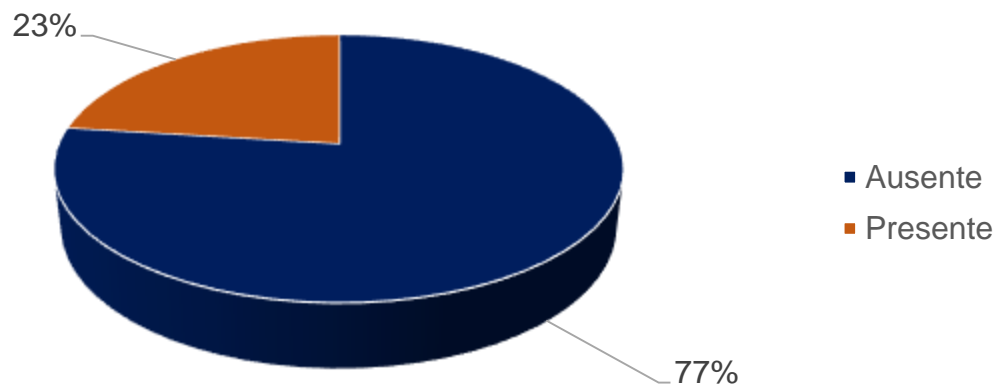


**Figura 3** Cuadro clínico característico de la enfermedad (signos y síntomas).

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

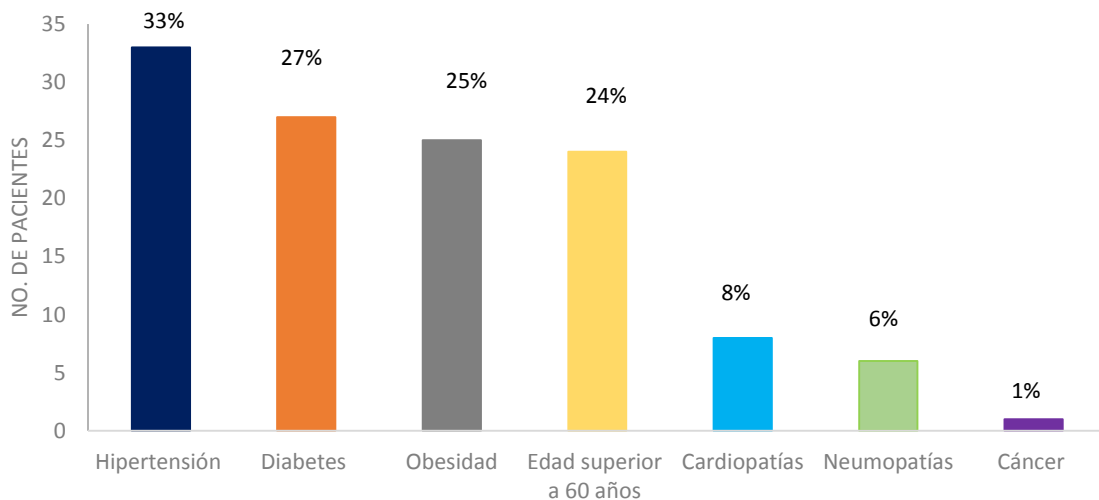
Los factores de riesgo asociados a la enfermedad estuvieron presentes en el 77% de los pacientes de la muestra estudiada como se muestra en la Figura 4, siendo la

hipertensión (33%), la diabetes (27%) y la obesidad (25%) los más frecuentes mostrados en la Figura 7.



**Figura 4** Factores de riesgo presentes o ausentes en los pacientes con infección por SARS-CoV-2

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos



**Figura 5** Factores de riesgo presentes en los pacientes con infección por SARS-CoV-2

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

El tratamiento de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 atendidos en la unidad de cuidados intensivos adultos fue clasificado en 12 grupos farmacológicos, fueron usados 417 medicamentos en 77 pacientes, siendo los más



prescritos los antimicrobianos (50.6%), seguido de los anticoagulantes (24.7%) y por último los glucocorticoides (21.3%) como se muestra en la Tabla 8.

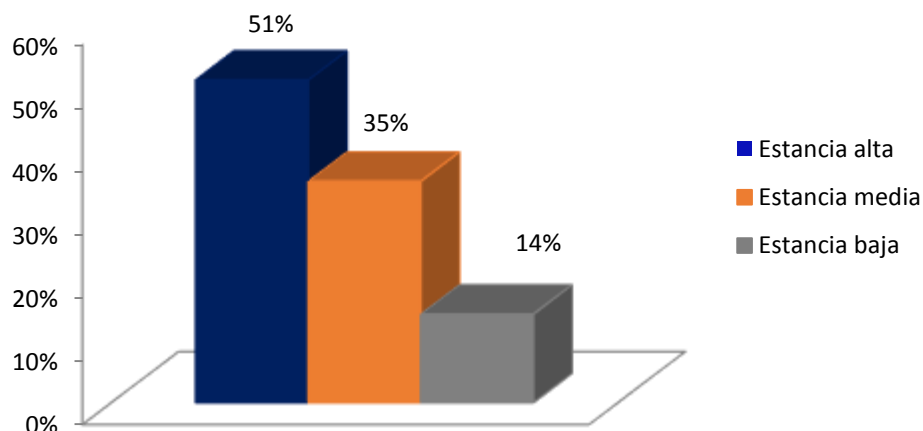
**Tabla 8** Medicamentos según grupo farmacológico

| Medicamentos prescritos     | Grupo farmacológico | No         | %          |
|-----------------------------|---------------------|------------|------------|
| Amikacina                   | Antimicrobianos     | 211        | 50.6       |
| Ampicilina                  |                     |            |            |
| Azitromicina                |                     |            |            |
| Cefepima                    |                     |            |            |
| Ceftazidima                 |                     |            |            |
| Ceftazidima/Avibactam       |                     |            |            |
| Ceftriaxona                 |                     |            |            |
| Ciprofloxacino              |                     |            |            |
| Colistina                   |                     |            |            |
| Daptomicina                 |                     |            |            |
| Eritromicina                |                     |            |            |
| Ertapenem                   |                     |            |            |
| Levofloxacino               |                     |            |            |
| Linezolid                   |                     |            |            |
| Meropenem                   |                     |            |            |
| Moxifloxacino               |                     |            |            |
| Piperacilina/Tazobactam     |                     |            |            |
| Trimetoprima/Sulfametoxazol |                     |            |            |
| Vancomicina                 |                     |            |            |
| Metronidazol                | Antimicóticos       | 14         | 3.4        |
| Caspofungina                |                     |            |            |
| Fluconazol                  |                     |            |            |
| Voriconazol                 |                     |            |            |
| Nistatina                   | Glucocorticoides    | 89         | 21.3       |
| Dexametasona                |                     |            |            |
| Fludrocortisona             |                     |            |            |
| Hidrocortisona              |                     |            |            |
| Metilprednisolona           |                     |            |            |
| Ácido acetilsalicílico      | Anticoagulantes     | 103        | 24.7       |
| Enoxaparina                 |                     |            |            |
| Rivaroxaban                 |                     |            |            |
| <b>Total</b>                |                     | <b>417</b> | <b>100</b> |

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos

Los antivirales, los inmunoestimulantes, los antipalúdicos, los antimaláricos y los anticuerpos monoclonales no fueron prescritos durante el periodo de evaluación.

La estancia hospitalaria de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se clasificó en alta (51%), media (35%) y baja (14%) como se muestra en la Figura 6



**Figura 6** Estancia hospitalaria de pacientes con infección por SARS-CoV-2

*Fuente:* Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

## VIII.2 Análisis de la prescripción de medicamentos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

De los 417 medicamentos prescritos, 385 correspondieron a la categoría A (92%), 21 (5%) a la categoría B y 11 (3%) a la categoría C como se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 9** Comportamiento de las indicaciones por medicamento en cada categoría.

| Medicamentos           | Categoría A |           | Categoría B |   | Categoría C |          | Total      |             |
|------------------------|-------------|-----------|-------------|---|-------------|----------|------------|-------------|
|                        | No.         | %         | No.         | % | No.         | %        | No         | %           |
| <b>Antimicrobianos</b> | <b>200</b>  | <b>95</b> |             |   | <b>11</b>   | <b>5</b> | <b>211</b> | <b>50.6</b> |
| Amikacina              | 4           | 100       | -           | - | -           | -        | -          | -           |
| Ampicilina             | 1           | 100       | -           | - | -           | -        | -          | -           |
| Azitromicina           | 42          | 89        | -           | - | 5           | 11       | -          | -           |
| Cefepima               | 1           | 100       | -           | - | -           | -        | -          | -           |
| Ceftazidima            | 2           | 100       | -           | - | -           | -        | -          | -           |
| Ceftazidima/Avibactam  | 1           | 100       | -           | - | -           | -        | -          | -           |
| Ceftriaxona            | 36          | 90        | -           | - | 4           | 10       | -          | -           |
| Ciprofloxacino         | 4           | 100       | -           | - | -           | -        | -          | -           |
| Colistina              | 2           | 100       | -           | - | -           | -        | -          | -           |

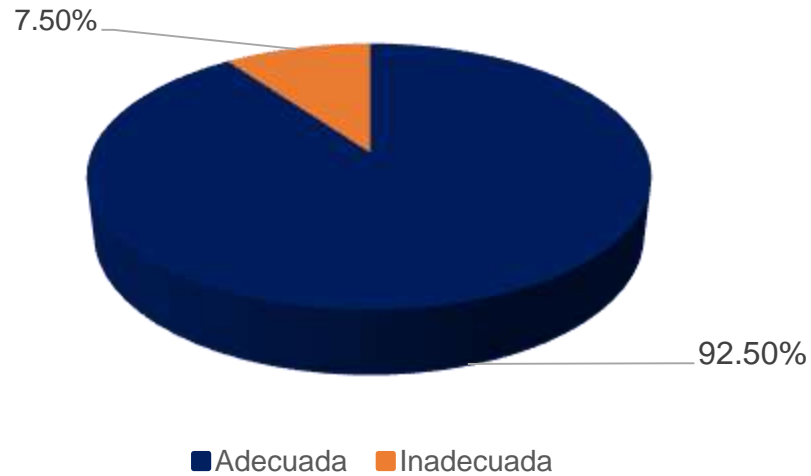
|                             |            |            |           |           |           |          |            |              |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|--------------|
| Daptomicina                 | 1          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Eritromicina                | 1          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Ertapenem                   | 34         | 97         | -         | -         | 1         | 3        | -          | -            |
| Levofloxacin                | 2          | 67         | -         | -         | 1         | 33       | -          | -            |
| Linezolid                   | 22         | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Meropenem                   | 28         | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Moxifloxacin                | 7          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Piperacilina/Tazobactam     | 3          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Trimetoprima/Sulfametoxazol | 3          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Vancomicina                 | 5          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Metronidazol                | 1          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| <b>Antimicóticos</b>        | <b>14</b>  | <b>100</b> |           |           |           |          | <b>14</b>  | <b>3.4</b>   |
| Caspofungina                | 1          | 100        | -         | -         | -         |          |            |              |
| Fluconazol                  | 7          | 100        | -         | -         | -         |          |            |              |
| Voriconazol                 | 5          | 100        | -         | -         | -         |          |            |              |
| Nistatina                   | 1          | 100        | -         | -         | -         |          |            |              |
| <b>Glucocorticoides</b>     | <b>69</b>  | <b>78</b>  | <b>20</b> | <b>22</b> |           |          | <b>89</b>  | <b>21.3</b>  |
| Dexametasona                | 58         | 81         | 14        | 19        | -         | -        | -          | -            |
| Fludrocortisona             | -          | -          | 1         | 100       | -         | -        | -          | -            |
| Hidrocortisona              | 11         | 73         | 4         | 27        | -         | -        | -          | -            |
| Metilprednisolona           | -          | -          | 1         | 100       | -         | -        | -          | -            |
| <b>Anticoagulantes</b>      | <b>102</b> | <b>99</b>  | <b>1</b>  | <b>1</b>  |           |          | <b>103</b> | <b>24.7</b>  |
| Ácido acetilsalicílico      | 1          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| Enoxaparina                 | 98         | 99         | 1         | 1         | -         | -        | -          | -            |
| Rivaroxaban                 | 3          | 100        | -         | -         | -         | -        | -          | -            |
| <b>Total</b>                | <b>385</b> | <b>92</b>  | <b>21</b> | <b>5</b>  | <b>11</b> | <b>3</b> | <b>417</b> | <b>100.0</b> |

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

**Leyenda:** **A:** Medicamento necesario y elección del recomendado, **B:** Medicamento necesario y elección del no recomendado y **C:** Medicamento no necesario y si prescrito

La Enoxaparina fue el anticoagulante más indicado en la muestra (96%) y el anticoagulante más usado. Dentro de los glucocorticoides la dexametasona fue el más prescrito (81%), el fluconazol dentro de los antimicóticos (50%) y la Azitromicina dentro de los antimicrobianos (22%). Por otro lado, la fludrocortisona y la metilprednisolona fueron los medicamentos más prescritos como necesario y no recomendado en el 100% de los pacientes y el levofloxacin el medicamento no necesario y si prescrito en el 33% de los pacientes que lo recibieron Tabla 9.

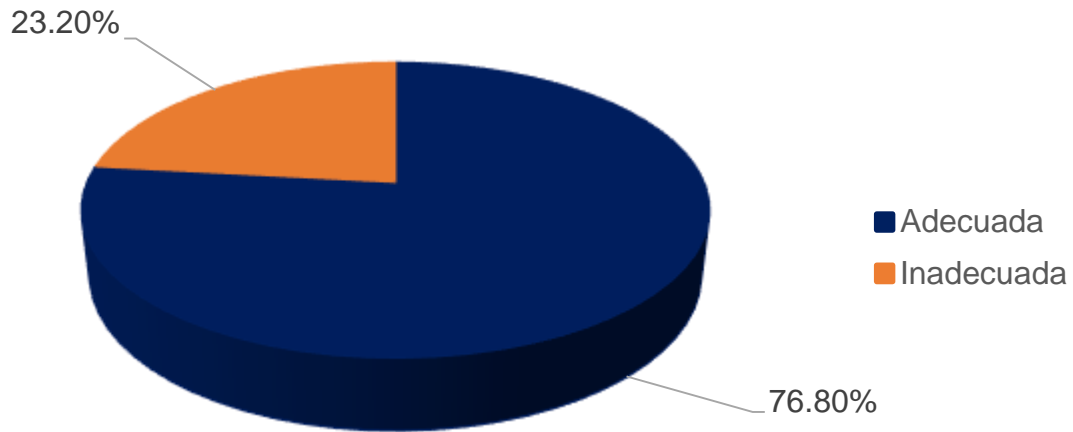
A partir de estos resultados se obtuvo que la indicación fue adecuada en un 92.5% y el 7.2% fueron inadecuadas como se puede observar en la Figura 7.



**Figura 7** Comportamiento de la indicación en los tratamientos prescritos

*Fuente:* Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

Al evaluar el indicador esquema terapéutico se obtuvo que el 76.8% de los esquemas evaluados fueron adecuados y el 23.2% fue evaluado como inadecuado como se muestra en la Figura 8.



**Figura 8:** Evaluación del esquema terapéutico en pacientes con infección por SARS-CoV-2

*Fuente:* Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

El mayor problema detectado en el esquema terapéutico fue dosis incorrecta para el medicamento enoxaparina (81.3%) seguido de dexametasona con duración

incorrecta del tratamiento (14.6%) e hidrocortisona con intervalo incorrecto (3.1%) como se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 10 Comportamiento del esquema terapéutico por error detectado**

| Medicamento       | Descripción del error | Total     |            |
|-------------------|-----------------------|-----------|------------|
|                   |                       | No.       | %          |
| Enoxaparina       | Dosis incorrecta      | 78        | 81.3       |
| Dexametasona      | Duración incorrecta   | 14        | 14.6       |
| Hidrocortisona    | Intervalo incorrecto  | 3         | 3.1        |
| Metilprednisolona | Dosis incorrecta      | 1         | 1          |
| <b>Total</b>      |                       | <b>96</b> | <b>100</b> |

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

Al evaluar la individualización del tratamiento se encontró que el 100% de los medicamentos indicados cumplió con la adecuación de este indicador, ya que se tuvo en cuenta en la prescripción, la edad del paciente, los antecedentes patológicos y las contraindicaciones de los medicamentos indicados según lo establecido en la guía de manejo clínico de la COVID-19 y la guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.

Al evaluar las combinaciones medicamentosas se detectaron 13 interacciones riesgosas, el 100% de ellas de tipo potenciales porque se encontraban documentadas en la literatura, pero no se tenía registro de la misma dentro del expediente del paciente.

El 100% de las interacciones potenciales resultaron riesgosas con significación clínica alta porque conducían a riesgo para la vida del paciente. De las interacciones medicamentosas riesgosas potenciales altas detectadas, la interacción entre moxifloxacino-dexametasona fue la más frecuente (38.5%) seguida de dexametasona-levofloxacino (30.8%) como se muestra en la Tabla 11.

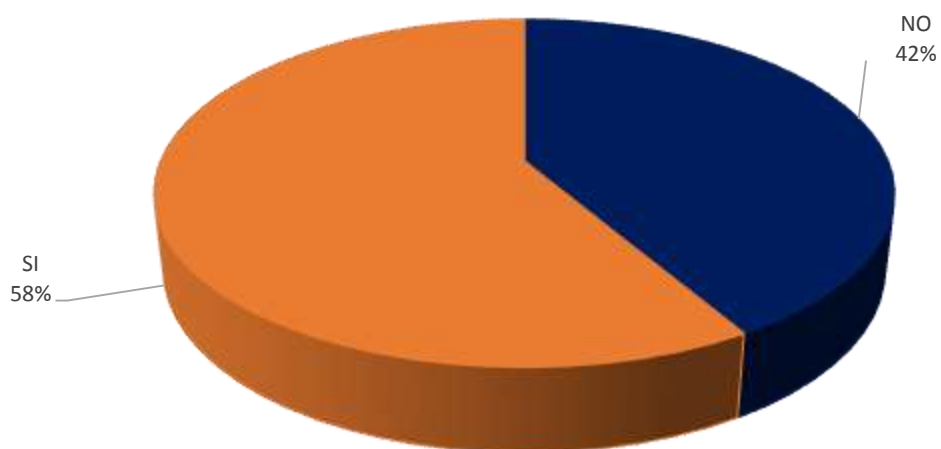
**Tabla 11** Comportamiento de las interacciones medicamentosas riesgosas potenciales detectadas en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2

| Interacción                        | Tipo                    | Total     |            |
|------------------------------------|-------------------------|-----------|------------|
|                                    |                         | No.       | %          |
| Moxifloxacino-Dexametasona         | Riesgosa/Potencial/Alta | 5         | 38.5       |
| Dexametasona-Levofloxacino         | Riesgosa/Potencial/Alta | 4         | 30.8       |
| Azitromicina-Moxifloxacino         | Riesgosa/Potencial/Alta | 2         | 15.4       |
| Ácido acetilsalicílico-Enoxaparina | Riesgosa/Potencial/Alta | 1         | 7.7        |
| Fluconazol-Moxifloxacino           | Riesgosa/Potencial/Alta | 1         | 7.7        |
| <b>Total</b>                       |                         | <b>13</b> | <b>100</b> |

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

El mecanismo, efecto y la intervención farmacéutica necesaria ante las interacciones medicamentosas entre medicamentos usados para la COVID-19 detectadas se muestra en la Tabla 12.

Las combinaciones medicamentosas resultaron ser en el 42% de los casos inadecuado debido a que las interacciones medicamentosas detectadas resultaron ser del tipo riesgosas potenciales altas como se muestra en la Figura 9.



**Figura 9:** Evaluación de las combinaciones medicamentosas en pacientes con infección por SARS-CoV-2

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

En la Tabla 13 se presentan los resultados de la evaluación de la prescripción de cada uno de los medicamentos indicados a los pacientes de la muestra investigada, como puede observarse de los 417 medicamentos indicados, el 73.4% fue prescrito de manera adecuada y el 26.2% fue inadecuada; predominando la prescripción inadecuada de la metilprednisolona (100%) y la enoxaparina (81.3%).

**Tabla 12** Descripción de las interacciones medicamentosas entre medicamentos utilizados en el tratamiento para la infección por SARS-CoV-2 (Drugs.com, 2021)

| Interacción   | Mecanismo  | Efecto  | Solución  |
|---|--|---|---|
| <p><b>Ácido acetilsalicílico- Enoxaparina</b></p>   | <p>Los AINE interfieren con la adhesión y agregación plaquetaria y pueden prolongar el tiempo de hemorragia en individuos sanos.</p>   | <p>Teóricamente, los AINE pueden potenciar el riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas con la heparina de bajo peso molecular (HBPM)</p>   | <p>Se recomienda vigilar datos de sangrado además de ser monitoreados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad en las extremidades inferiores) y disfunción intestinal o vesical.</p> |
| <p><b>Ácido acetilsalicílico- Levofloxacino</b></p> | <p>Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. Algunos investigadores sugieren que el anillo de piperazina de las fluoroquinolonas puede inhibir la unión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) a los receptores cerebrales y que los AINE pueden contribuir sinérgicamente a este efecto.</p> | <p>La coadministración con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede potenciar el riesgo de toxicidad del sistema nervioso central que a veces se asocia con el uso de fluoroquinolonas.</p> | <p>Se recomienda la monitorización clínica de signos de estimulación del SNC como temblores, movimientos musculares involuntarios, alucinaciones o convulsiones si se prescriben antibióticos de fluoroquinolonas en combinación con AINE.</p>  |



|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <p><b>Azitromicina-<br/>Moxifloxacino</b></p> | <p>Los mecanismos probables incluyen la inhibición del metabolismo enzimático del citocromo P450 de las quinolonas y al bloqueo de los canales de potasio cardiacos.</p> | <p>Ciertas quinolonas, pueden causar una prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis en algunos pacientes. En teoría, la coadministración con otros agentes que pueden prolongar el intervalo QT puede producir efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes y la muerte súbita.</p> | <p>Dado que la magnitud de la prolongación del intervalo QTc aumenta con el aumento de las concentraciones plasmáticas de quinolona, no se deben exceder las dosis recomendadas ni las velocidades de infusión intravenosa. Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan síntomas que podrían indicar la aparición de torsade de pointes, como mareos, aturdimiento, desmayos, palpitaciones, ritmo cardíaco irregular, dificultad para respirar o síncope.</p> |
| <p><b>Ceftazidima-<br/>Amikacina</b></p>      | <p>El riesgo puede ser mayor en los ancianos o pacientes con insuficiencia renal preexistente, cuando se utilizan grandes dosis y durante el tratamiento prolongado.</p> | <p>La coadministración de aminoglucósidos y cefalosporinas puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.</p>   | <p>Se deben usar las dosis efectivas más bajas de aminoglucósidos y cefalosporinas cuando se prescriben en combinación. Se debe controlar de cerca la función renal.</p>  |

|   |                                   |   |   |
|---|-----------------------------------|---|---|
| <p><b>Dexametasona-<br/>Levofloxacino</b></p> | <p>Se desconoce el mecanismo.</p> | <p>La administración concomitante de corticosteroides puede potenciar el riesgo de tendinitis y rotura de tendones asociados con el tratamiento con fluoroquinolonas.</p> | <p>Se recomienda precaución si se prescriben fluoroquinolonas en combinación con corticosteroides, particularmente en pacientes con otros factores de riesgo concomitantes (p. Ej., Edad mayor de 60 años; receptor de trasplante de riñón, corazón y / o pulmón). Se debe advertir a los pacientes que dejen de tomar fluoroquinolona, que eviten el ejercicio y el uso del área afectada y que se comuniquen de inmediato con su médico si experimentan dolor, hinchazón o inflamación de un tendón. En general, las fluoroquinolonas solo deben usarse para tratar afecciones que se hayan comprobado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias y solo si los beneficios superan los riesgos.</p> |
| <p><b>Dexametasona-<br/>Moxifloxacino</b></p> | <p>Se desconoce el mecanismo.</p> | <p>La administración concomitante de corticosteroides puede potenciar el riesgo de tendinitis y rotura de tendones asociados con el tratamiento con fluoroquinolonas.</p> | <p>Se recomienda precaución si se prescriben fluoroquinolonas en combinación con corticosteroides, particularmente en pacientes con otros factores de riesgo concomitantes (p. Ej., Edad mayor de 60 años; receptor de trasplante de riñón, corazón y / o pulmón). Se debe advertir a los pacientes que dejen de tomar fluoroquinolona, que eviten el ejercicio y el uso del área afectada y que se comuniquen de inmediato con su médico si experimentan dolor, hinchazón o inflamación de un tendón. En general, las fluoroquinolonas solo deben usarse para tratar afecciones que se hayan comprobado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias y solo si los beneficios superan los riesgos.</p> |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <p><b>Fluconazol-Dexametasona</b></p>  | <p>La coadministración con fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos de CYP450 3A4. El mecanismo es una disminución del aclaramiento debido a la inhibición del metabolismo mediado por CYP450 3A4 por el fluconazol, un inhibidor moderado de la isoenzima.</p> | <p>Aumento en los efectos farmacológicos de dexametasona</p>  | <p>Se recomienda precaución cuando se usa fluconazol con medicamentos que se metabolizan por CYP450 3A4, particularmente aquellos con un rango terapéutico estrecho. Los ajustes de dosis, así como el control clínico y de laboratorio, pueden ser apropiados para algunos medicamentos siempre que se agregue o se retire fluconazol de la terapia.</p>  |
| <p><b>Fluconazol-Moxifloxacino</b></p> | <p>Los mecanismos probables incluyen la inhibición del metabolismo enzimático del citocromo P450 de las quinolonas y al bloqueo de los canales de potasio cardiacos.</p>   | <p>En teoría, la coadministración con otros agentes que pueden prolongar el intervalo QT puede producir efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, como torsade de pointes y muerte súbita.</p> | <p>En general, debe evitarse la coadministración de gatifloxacino o moxifloxacino con otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT. Se recomienda precaución y seguimiento clínico si se requiere el uso concomitante. Dado que la magnitud de la prolongación del intervalo QTc aumenta con el aumento de las concentraciones plasmáticas de quinolona, no se deben exceder las dosis recomendadas ni las velocidades de infusión intravenosa. Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan síntomas que podrían indicar la aparición de torsade de pointes, como mareos, aturdimiento, desmayos, palpitaciones, ritmo cardíaco irregular, dificultad para respirar o síncope.</p> |

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos

**Tabla 13 Evaluación de la prescripción de cada medicamento**

| Medicamento                 | Adecuada   |             | Inadecuada |             | Total      |            |
|-----------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|
|                             | No.        | %           | No.        | %           | No.        | %          |
| Ácido acetilsalicílico      | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Amikacina                   | 8          | 100         | -          | 0.0         | 8          | 0.9        |
| Ampicilina                  | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Azitromicina                | 42         | 87.5        | 6          | 12.5        | 48         | 11.6       |
| Caspofungina                | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Cefepima                    | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Ceftazidima                 | 2          | 100         | -          | 0.0         | 2          | 0.5        |
| Ceftazidima/Avibactam       | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Ceftriaxona                 | 36         | 90          | 4          | 10          | 40         | 9.7        |
| Ciprofloxacino              | 4          | 100         | -          | 0.0         | 4          | 0.9        |
| Colistina                   | 2          | 100         | -          | 0.0         | 2          | 0.5        |
| Daptomicina                 | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Dexametasona                | 58         | 80.6        | 14         | 19.4        | 72         | 17.4       |
| Enoxaparina                 | 18         | 18.8        | 78         | <b>81.3</b> | 96         | 23.2       |
| Eritromicina                | 1          | 100         | -          | 0           | 1          | 0.2        |
| Ertapenem                   | 34         | 97.1        | 1          | 2.9         | 35         | 8.5        |
| Fluconazol                  | 7          | 100         | -          | 0.0         | 7          | 1.7        |
| Fludrocortisona             | -          | 0.0         | 1          | 100         | 1          | 0.2        |
| Hidrocortisona              | 9          | 69.2        | 4          | 30.7        | 13         | 3.1        |
| Levofloxacino               | 2          | 66.7        | 1          | 33.3        | 3          | 0.7        |
| Linezolid                   | 22         | 100         | -          | 0.0         | 22         | 5.3        |
| Meropenem                   | 28         | 100         | -          | 0.0         | 28         | 6.8        |
| Metilprednisolona           | -          | 0.0         | 1          | <b>100</b>  | 1          | 0.2        |
| Metronidazol                | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Moxifloxacino               | 7          | 100         | -          | 0.0         | 7          | 1.7        |
| Nistatina                   | 1          | 100         | -          | 0.0         | 1          | 0.2        |
| Piperacilina/Tazobactam     | 3          | 100         | -          | 0.0         | 3          | 0.7        |
| Rivaroxaban                 | 3          | 100         | -          | 0.0         | 3          | 0.7        |
| Trimetoprima/Sulfametoxazol | 3          | 100         | -          | 0.0         | 3          | 0.7        |
| Vancomicina                 | 5          | 100         | -          | 0.0         | 5          | 1.2        |
| Voriconazol                 | 5          | 100         | -          | 0.0         | 5          | 1.2        |
| <b>Total general</b>        | <b>307</b> | <b>73.4</b> | <b>110</b> | <b>26.6</b> | <b>417</b> | <b>100</b> |

*Fuente:* Datos tomados de la planilla de recolección de datos.

La Tabla 14 recoge las causas de los errores cometidos en las prescripciones por parte del personal médico, como puede observarse los problemas en el esquema terapéutico fueron los más frecuentes (63.6%).

**Tabla 14** Errores cometidos en la prescripción

| Causas   | Total      |             |
|--|------------|-------------|
|  | No.        | %           |
| Problemas de indicación                        | 42         | 27.8        |
| Problemas del esquema terapéutico              | 96         | <b>63.6</b> |
| Problemas con las combinaciones medicamentosas | 13         | 8.6         |
| <b>Total</b>                                   | <b>151</b> | <b>100</b>  |

*Fuente:* Datos tomados de la planilla de recolección de datos

### **VIII.3 Evaluación de las reacciones adversas que se detecten en los pacientes que reciben tratamiento para la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)**

En la muestra objeto de estudio se detectaron 2 reacciones adversas en 77 pacientes lo cual representó el 2.6% del total de pacientes evaluados. Al aplicar el algoritmo de Naranjo (**Anexo 2**) se obtuvo que el 100% de las reacciones adversas identificadas fueron de categoría “probable” Tabla 15.

En cuanto a la severidad el 100% de las reacciones adversas a medicamentos detectadas fueron clasificadas como leves y no graves porque no necesitaron tratamiento, ni prolongaron la hospitalización, ni la suspensión del medicamento causante, no causaron la muerte, ni pusieron en peligro la vida del paciente, ni causaron invalidez o incapacidad permanente o significativa como se muestra en la Tabla 15.

En relación con la clasificación de las RAM de acuerdo con Rawlins y Tompson una de las reacciones fue de Tipo A (Aumentadas) y la otra de Tipo B (Inmunoalérgicas) Tabla 15.

**Tabla 15** Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos que se presentaron en el tratamiento de pacientes infectados con SARS-CoV-2

| Medicamento        | Signo o síntoma        | Severidad | Con base al desenlace | Causalidad (algoritmo de Naranjo) | Clasificación Rawlins y Thompson |
|--------------------|------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Enoxaparina</b> | Sangre oculta en heces | Leve      | No Grave              | Probable                          | A                                |
| <b>Enoxaparina</b> | Eritema                | Leve      | No Grave              | Probable                          | B                                |

**Fuente:** Datos tomados de la planilla de recolección de datos

A: Dosis dependiente

B: Dosis independiente

## **IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

La infección por SARS-CoV-2, es una enfermedad de reciente aparición que obliga a los profesionales de la salud a realizar estudios de utilización de medicamentos que promuevan el uso racional y seguro de los mismos en las instituciones de salud.

La prevalencia del género masculino en la muestra estudiada se corresponde con los hallazgos en la literatura consultada, que muestran una mayor frecuencia de aparición de la COVID-19 en este tipo de paciente, hecho que está posiblemente relacionado con dos factores primordiales: el primero los mecanismos físicos (factores biológicos propios de cada género subyacentes en la respuesta inmunitaria del huésped) y el segundo los componentes sociales (factores sociales, comportamentales y del modo de vida) (OPS, 2021).

Un estudio realizado por Gadi encontró que en general, las mujeres tienden a producir respuestas inmunitarias más eficaces y mejor adaptadas a los virus, lo cual se traduce en casos menos graves de COVID-19 (Gadi, 2020).

Chen y colaboradores contabilizaron mayor transmisión en los hombres, lo cual coincide con los resultados del presente trabajo (Chen, y otros, 2020). Tanto el informe del Centro Nacional de Epidemiología de España como la investigación llevada a cabo por Ruiz muestran coincidencias con lo expuesto en este trabajo en lo referente a la prevalencia de la enfermedad en el género masculino, aunque en este último se especifica que lo anterior predominó en los inicios de la pandemia para luego variar la proporción a favor del género femenino (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2021) (Ruiz Cantero, 2020). No obstante, Smith opina que la escasez de información por género limita teorizar sobre las probabilidades de asociación entre este y la susceptibilidad al virus (Smith , 2019).

Respecto a la edad, se guarda relación con las estadísticas nacionales que indican que las personas con edad entre 30 y 44 años de edad son las que han presentado un mayor número de casos positivos a COVID-19 (CONACYT, 2021). Observando menor frecuencia en pacientes menores de 15 años de edad, hecho que algunos autores han tratado de explicar puesto que se ha notado una diferencia significativa

con respecto al continente europeo en donde la mayor incidencia de la enfermedad se tiene en pacientes mayores de 60 años (Fantin, Brenes, & Barboza, 2021). La teoría aceptada que probablemente pueda explicar estas diferencias se debe a la ocupación, el estilo de vida (incluido el tabaquismo y el consumo de alcohol), comorbilidades médicas o uso de medicamentos.

Referente a los hábitos de consumo se sabe que fumar tabaco es un factor de riesgo conocido en muchas infecciones respiratorias que aumenta la gravedad de este tipo de enfermedades y diversos estudios han establecido que los fumadores tienen más probabilidades de desarrollar síntomas graves en caso de padecer COVID-19, en comparación con los no fumadores.

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa que ataca principalmente los pulmones y el tabaquismo deteriora la función pulmonar, lo que dificulta que el cuerpo se defienda contra esta y otras enfermedades, por otra parte el consumo del tabaco es además un factor de riesgo importante de enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, algunas enfermedades respiratorias y la diabetes, y las personas que padecen esas enfermedades tienen un mayor riesgo de desarrollar síntomas graves en caso de verse afectadas por la COVID-19. Los datos de investigación disponibles hasta la fecha parecen indicar que los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar síntomas graves y de fallecer a causa de la COVID-19. (OMS, Declaración de la OMS: consumo de tabaco y COVID-19, 2021).

Además, es importante tener en cuenta que los diferentes componentes del humo del tabaco como los hidrocarburos aromáticos, la nicotina y el monóxido de carbono afectan aspectos en la farmacocinética de los medicamentos como la inhibición del citocromo P-450 y algunas subfamilias lo que se traduce en interacciones medicamentosas o la aparición de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes (Leemann, Bonnabry, & Dayer, 2004).

Para el caso del alcohol se sabe que este debilita el sistema inmunitario reduciendo el número de funciones de los linfocitos B, las células responsables de proteger el cuerpo humano además de que el consumo excesivo aumenta el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), una de las complicaciones más



graves de la COVID-19. Incluso se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas ya que es un elemento que favorece el consumo social de tabaco, y viceversa: las personas tienden a fumar, o a fumar más, cuando beben alcohol, y el consumo de tabaco se asocia a una progresión más complicada y peligrosa de la COVID-19 (OMS, 2021).

Un metaanálisis realizado por Jiménez y colaboradores no pudo demostrar que los fumadores presenten un mayor riesgo de adquirir la infección por el SARS-CoV-2 pero sí pueden decir que el fumador o exfumador muestra casi el doble de posibilidades de presentar una peor progresión y desenlace adverso por la infección por COVID-19.

Encontrando que ser fumador o haber sido fumador incrementa un 96% las posibilidades de tener una evolución grave de la enfermedad y aumenta un 79% las posibilidades de que a lo largo de la evolución de la enfermedad sea necesario el ingreso en la UCI, la intubación y que se produzca muerte (Jiménez Ruiza, y otros, 2020). Datos relevantes para el estudio debido a que un alto porcentaje de la población consumía tabaco por lo que debemos considerar el tabaquismo como un factor de riesgo potente para el desarrollo de una forma clínica grave de la enfermedad y considerar que en casos de epidemia por COVID-19, la mayor prevalencia de tabaquismo de una determinada población puede condicionar una mayor utilización de recursos sanitarios que en otra con cifras de prevalencia más bajas.

Con respecto a las características clínicas de los casos confirmados de COVID-19 se guarda relación con los resultados reportados por el centro de control y prevención de enfermedades la ciudad de Wuhan, China, en donde se reportan como signos y síntomas importantes de COVID-19: fiebre (98 %), tos seca (76 %), disnea (55 %), mialgia o fatiga (44 %) y linfopenia (63 %). También indicaron que las personas infectadas pueden ser asintomáticas o presentar una serie de signos y síntomas muy variados que oscilan desde leves a muy graves según las características de cada persona y que el inicio de COVID-19 se manifiesta principalmente como fiebre, pero en ocasiones se presentan escalofríos y síntomas

respiratorios dado por tos seca leve y disnea gradual, además de fatiga e incluso diarreas. Otros síntomas más frecuentes según ha registrado la Organización Mundial de la Salud (OMS), son expectoración (33 %), odinofagia (14 %), cefalea (14 %), mialgia o artralgia (15 %), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (5 %) (Centers for disease control and prevention, 2021).

Paules y colaboradores indican que afortunadamente, en el 80 % de los casos por COVID-19 la enfermedad es leve, hasta el punto de confundirse con gripes o resfriados. Sin embargo, un 15 % de los pacientes muestra síntomas graves que requieren hospitalización y un 5 % desarrolla síntomas muy graves que deben tratarse en unidades de cuidados intensivos (Paules, Marston, & Fauci, 2020).

Un estudio realizado por Palacios indicó que, aunque predominaron las manifestaciones respiratorias (38,9 %), los resultados muestran un espectro clínico muy variado; por tanto, la aproximación al diagnóstico no puede ser exclusivamente clínica y la solución a un contexto de incertidumbre tendrá que incluir necesariamente la información epidemiológica (Palacios, Santos, Velázquez, & León, 2020).

En cuanto a los antecedentes patológicos, Plasencia y colaboradores en un meta-análisis realizado indican que, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, con incrementos de más de 3.5 veces en el riesgo, mismas que se presentaron en la población de este estudio (Plasencia, Aguilera, & Almaguer, 2020).

Un estudio realizado por Pérez, Valdez y Ortiz en la población mexicana indicó que la mayor edad y las comorbilidades cardiometabólicas estuvieron asociadas al desarrollo de formas severas de COVID-19 en los adultos mexicanos estudiados. Pero algo que resultó muy interesante es que los adultos jóvenes en México están en riesgo sustantivo de progresar a etapas severas de la infección cuando presentan comorbilidades cardiometabólicas, riesgo que disminuye conforme avanza la edad.

Una posible explicación del efecto modificador de la edad es que existen diferencias entre las cohortes de edad respecto a la ganancia de peso y los cambios metabólicos que implica: considerando que la epidemia de obesidad en México inició entre las décadas de 1980 y 1990, los adultos mayores podrían haber ganado peso a edades mayores; mientras que, en los adultos jóvenes, el incremento de peso pudo haberse dado incluso desde la infancia. Esto puede indicar que la exposición a exceso de peso a edad más temprana implica mayores alteraciones orgánicas, lo que reduce la capacidad de enfrentar retos como la infección por COVID-19 (Pérez Sastré, Valdés, & Ortiz Hernández, 2020). También es posible que los medicamentos empleados en el tratamiento de las comorbilidades (cuyo uso puede ser más frecuente en las personas de mayor edad) actúen como factores de protección contra la progresión de la enfermedad (Singh , Gupta, & Misra , 2020).

El tratamiento farmacológico de pacientes con enfermedad por COVID-19 se ajusta a lo indicado en las recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS.COV-2, agente causal de la COVID-19 emitida por el gobierno de México, ya que no se recomienda el uso de los siguientes medicamentos: arbidol, oseltamivir, ivermectina, azitromicina, nitazoxanida, factor de transferencia, colchicina, antioxidantes, nanomoléculas de cítricos, dióxido de cloro y tampoco se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa ni de interferones (Gobierno de México, 2021).

Excepto la azitromicina usada bajo las recomendaciones emitidas por la OMS en la guía de manejo clínico de la COVID-19 este medicamento está indicado en los pacientes que presentan COVID-19 grave presunta o confirmada, como tratamiento antibiótico empírico contra todos los agentes patógenos más frecuentes, sobre la base del criterio clínico, las características del paciente y la situación epidemiológica en el plano local (Organización Mundial de la Salud, 2021).

El estudio realizado por Millán-Onte indicó que algunos fármacos antibacterianos comúnmente prescritos para pacientes con COVID 19 fueron las fluoroquinolonas, cefalosporinas, carbapenem y linezolid, que son antibióticos de amplio espectro, y

macrólidos, información que coincide con lo reportado en el presente trabajo (Millán-Onte, Millán, & Mendoza, 2020).

Sin embargo, aunque el uso de antibióticos y antifúngicos se encuentra presente en el trabajo realizado, existe una escasez de datos que apoyen la asociación con la coinfección respiratoria bacteriana / fúngica por lo que Rawson y colaboradores indican que se requiere con urgencia la generación de evidencia prospectiva para apoyar el desarrollo de políticas antimicrobianas e intervenciones de administración apropiadas específicas para la pandemia de COVID-19 (Rawson, y otros, 2020).

Una de las recomendaciones con mayor incidencia en la literatura consultada no sólo en este punto de la pandemia sino en los últimos años es que a nivel hospitalario, se requiere emplear correctamente los test diagnósticos y documentar las posibles coinfecciones bacterianas, siendo necesario realizar los test microbiológicos correspondientes previo al inicio del antibiótico empírico, además, se debe reconocer y potenciar el rol de los comités de infecciones intrahospitalarias, los cuales constituyen un pilar importante en la gerencia de antimicrobianos (Ostrowsky, y otros, 2018).

Por otro lado, el uso de corticoesteroides en específico la dexametasona, medicamento con una alta prescripción dentro de este estudio, está altamente recomendado por el análisis preliminar de un estudio con asignación aleatoria de evaluación del tratamiento contra COVID-19 (Recovery, por su acrónimo en inglés) conducido en el Reino Unido, que mostró una mortalidad menor en el grupo de pacientes graves y críticos que recibió el corticoesteroide dexametasona, comparada con la del grupo con solamente el tratamiento de soporte estándar.

En este estudio se observó que la dexametasona redujo la tasa de mortalidad a 28 días en un 17% (0.83; IC del 95% 0.74 a 0.92;  $p = 0.0007$ ) con un mayor beneficio entre aquellos pacientes que necesitaron ventilación mecánica y disminuyó la mortalidad hasta en un tercio en los pacientes con ventilación mecánica (0,65; IC del 95% 0.48 a 0.88;  $p = 0.0003$ ) y hasta en un quinto en pacientes que recibieron únicamente oxigenoterapia (0.80; IC del 95% 0.67 a 0.96;  $p = 0.0021$ ) (RECOVERY, 2020).

Un estudio realizado por Chen y colaboradores indica que los pacientes que sufren una infección por SARS-CoV-2 tienen un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, especialmente de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), relacionados con la situación crítica y de inmovilización que conlleva esta entidad. Dichos pacientes en situación crítica requieren de estrategias de prevención efectiva de la ETE (Chen , Wang, & Zhang , 2020).

En el estudio la enoxaparina fue el anticoagulante más prescrito situación que corresponde a lo indicado por Thachil y colaboradores que recomiendan se debe considerar dosis profilácticas de heparinas de bajo peso molecular para todos los pacientes que precisen ingreso hospitalario, en ausencia de contraindicaciones (como hemorragia activa o recuento plaquetario  $<25 \times 10^9 / l$ ), con ajuste de dosis para los pacientes con elevación franca de dímero D y aquellos que presentan criterios de gravedad (Thachil, Tang, & Gando , 2020).

Además estudios derivados del SARS concluyen que el tratamiento inicial con HBPM reduce la mortalidad un 48% a los 7 días y un 37% a los 28 días y logra una mejoría significativa del cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de  $O_2$  ( $PaO_2 / FiO_2$ ) al mitigar la formación de microtrombos y la coagulopatía pulmonar asociada (Li , Li, Yang , Wang, & Li, 2018).

La estancia hospitalaria en el estudio fue reportada como alta, es decir, que los pacientes permanecieron en la institución por más de 10 días, información que corresponde a lo reportado por Valenzuela y colaboradores que indican que la mediana de estancia hospitalaria era de 13 días ( $\pm 12$  días) (Valenzuela Casquino, Espinoza Venero, & Quispe Galvez, 2021).

Guo encontró que la presencia de diabetes mellitus se asocia directamente con una estancia hospitalaria mayor a 7 días, lo que coincide con hallazgos de otros estudios en los cuales la presencia de diabetes mellitus se asoció a complicaciones graves, más ingresos a la unidad de cuidados intensivos, estadías más prolongadas e incluso muerte, comorbilidad presente en un gran número de la población (Guo , y otros, Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19., 2020). Es conocido que la diabetes, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina

pueden promover la síntesis de numerosas citocinas pro inflamatorias y moléculas de adhesión, que pueden exacerbar el estrés oxidativo y la inflamación en el cuerpo (Petrie , Guzik, & Touyz , 2020), lo que podría explicar por qué estos pacientes presentan más complicaciones, como la duración del tiempo de recuperación hospitalaria.

Durante la evaluación de la indicación el fluconazol fue el antimicótico más usado esto probablemente debido a la incidencia de coinfecciones por hongos como lo indica Messina y colaboradores en un estudio realizado en 2021 donde se menciona la frecuencia y el impacto de las coinfecciones que afectan a los pacientes infectados por SARS-Cov-2 entre las que destacan las debidas a hongos por *Candida sp*, la aspergilosis invasora, las micosis sistémicas endémicas y la neumocistosis (Messina, y otros, 2021) además de la notable diferencia en precio en comparación a otros antimicóticos utilizados en la institución como lo son caspofungina y voriconazol.

Por otro lado, la fludrocortisona y la metilprednisolona fueron los medicamentos más prescritos como necesarios y de elección no recomendada, esto debido a las recomendaciones expresadas en la Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México en donde se menciona que se deben utilizar corticoesteroides bajo ciertas condiciones, pero no se mencionan en específico estos dos medicamentos como recomendados para su uso en este tipo de pacientes. Por otro lado, el levofloxacino es el medicamento no necesario y si prescrito en un paciente en el cual no existía criterio ya que el paciente presentaba síntomas leves de la enfermedad como lo indica la guía de manejo clínico de la COVID-19 emitida por la OMS.

Durante la evaluación del esquema terapéutico encontramos que la enoxaparina fue el medicamento con mayor número de esquemas incorrectos asociado a una dosis incorrecta.

De acuerdo a un estudio realizado por Leamont y colaboradores en una revisión de más de 300,000 incidentes reportados en tres programas estadounidenses de informes de eventos adversos del año 2005 sugirió que el 3.6% de los errores de

medicación reportados involucraban heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (Lamont, Cousins , & Rosario , 2010). Entre los errores de medicación que involucran enoxaparina, se destacan las dosis incorrectas. Entre los años 2005 y 2009, en el Reino Unido, se informaron 2.716 incidentes relacionados con dosis incorrectas de heparinas de bajo peso molecular (National Patient Safety Agency, 2020). En Estados Unidos, casi la mitad de 10,687 pacientes evaluados no recibieron la dosis recomendada de enoxaparina, estos errores están asociados con un mayor riesgo de sangrado y muerte (Lamont, Cousins , & Rosario , 2010).

Es importante mencionar que la utilización de dosis altas de enoxaparina aumenta el riesgo de hemorragia, especialmente entre los pacientes más vulnerables, como las mujeres embarazadas, los ancianos y los pacientes con disfunción renal. Por lo tanto, las dosis prescritas de enoxaparina deben estar acordes con la indicación terapéutica y ajustarse de acuerdo al peso y los valores de creatinina del paciente. Su uso está sujeto a la monitorización de 4 parámetros recomendados por Vivas y colaboradores que son: dímero D, tiempo de protrombina, cifra de plaquetas y fibrinógeno, para estratificar a los pacientes e identificar a aquellos con mal pronóstico, con objeto de someterlos a una monitorización más intensiva e incluso modificar su tratamiento (Vivas, y otros, 2020).

En relación con las interacciones medicamentosas prevalecieron las interacciones medicamentosas de tipo “riesgoso” de significación clínica alta, hecho que no coincide con los resultados encontrados por Meza y Quintana en el 2020, que refiere que el 84.97% de las interacciones medicamentosas en los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos son moderadas, seguidas de las de significación clínica alta (9.25%) (Meza & Qintana , 2020). Hecho que podría explicarse por la falta de intervenciones farmacéuticas que podrían haber evitado la presencia de este tipo de interacciones en los pacientes debido a que el estudio es retrospectivo y no se tenía intervención en los tratamientos por parte de un farmacéutico.

Otro estudio realizado por Arce y Castro en el 2015 obtuvo un 81% de interacciones medicamentosas moderadas en pacientes hospitalizados, seguido de las

interacciones medicamentosas de significación clínica alta en el 10% de los pacientes y sólo el 9% de interacciones medicamentosas leves (Arce & Castro, 2015).

De las interacciones medicamentosas riesgosas potenciales altas detectadas, la interacción entre Moxifloxacino-Dexametasona fue la más frecuente seguida de dexametasona-levofloxacino, donde ambas tienen la posibilidad de potenciar el riesgo de tendinitis y rotura de tendones y se recomienda precaución si se prescriben fluoroquinolonas en combinación con corticosteroides, particularmente en pacientes con otros factores de riesgo concomitantes (p. Ej., edad mayor de 60 años; receptor de trasplante de riñón, corazón y / o pulmón). Se debe advertir a los pacientes que dejen de tomar fluoroquinolona, que eviten el ejercicio y el uso del área afectada y que se comuniquen de inmediato con su médico si experimentan dolor, hinchazón o inflamación de un tendón. En general, las fluoroquinolonas sólo deben usarse para tratar afecciones que se hayan comprobado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias y solo si los beneficios superan los riesgos (Drugs.com, 2021).

Las combinaciones medicamentosas resultaron que en el 42% de la población se encontraban presentes interacciones del tipo potenciales riesgosas, encontrando como principales involucrados a los corticoesteroides y los antibióticos, mismos medicamentos de los cuales no se encontró evidencia de estudios realizados que sustenten este resultado durante su uso en el tratamiento farmacológico de la COVID-19 sin embargo, estudios como el realizado por González y colaboradores discuten la seguridad del uso de fluoroquinolonas y los riesgos que se pueden presentar al usar con corticoesteroides (González, y otros, 2017)

Como pudimos observar en los resultados para el análisis de la prescripción solo el 73.4% fue adecuada, siendo el indicador de esquema terapéutico el que más influyó en los resultados obtenidos. La causa más frecuente de problemas en el esquema terapéutico por parte del personal médico y que condice con los resultados descritos por Garzón y colaboradores es que las causas más importantes en los errores de



medicación son la prescripción inadecuada (incluyendo indicación o dosis incorrecta, interacciones, contraindicaciones y alergias) (Garzon , y otros, 2020).

Otro estudio realizado por Sandoya en 2018 muestra resultados similares encontrando que el 69.2% de sus pacientes recibió una dosis incorrecta según la posología, así mismo el 39.3% no utilizó la frecuencia de administración correcta y el 10.9% indicó el tratamiento por un tiempo adecuado. Dejando en claro que esos resultados están muy relacionados a la sobrecarga de trabajo en su institución y al incumplimiento de procedimientos establecidos (Sandoya, 2018).

En nuestro estudio y al tratarse de una patología de reciente aparición en la que se usan tratamientos farmacológicos no establecidos por completo y en algunos casos con poco nivel de evidencia se vuelve indispensable realizar este tipo de análisis que demuestren la presencia de ciertas deficiencias en el sistema que no contribuyen al uso seguro y racional de los medicamentos.

Solo fueron reportadas en el expediente clínico del paciente 2 reacciones adversas, las cuales según el algoritmo de Naranjo se clasificaron como probables y por su gravedad y significación clínica en leves y no graves, lo que supone una de nuestras primeras limitantes ya que el estudio es retrospectivo, lo que impidió la detección en el momento de reacciones adversas a medicamentos y por lo tanto el número tan bajo de reacciones reportadas.

Aunque es bien conocido que las reacciones adversas son eventos frecuentes en los pacientes en estado crítico con polifarmacia, en el presente estudio la incidencia es muy baja, debido posiblemente a que durante la pandemia el área respiratoria fue restringida solo a médicos, camilleros y enfermeras. Para los servicios de apoyo como farmacia, dietas e inhaloterapia se restringió el acceso para evitar los contagios, motivo por el cual el farmacéutico no se encontró presente en el área para poder identificar las reacciones adversas que se presentaban en los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Aunque el hospital cuenta con una unidad de farmacovigilancia establecida en la cual todos los profesionales de la salud reportan de manera constante, incluidos los médicos externos, es importante recalcar que este trabajo se realizó durante una pandemia, con niveles de carga asistencial muy elevados, lo que podría influir directamente en la decisión de notificar o no.

Estudios de farmacovigilancia al inicio de la pandemia encontraron información relevante al uso de hidroxiclороquina como la aparición de eritema multiforme, reacción poco frecuente que, sin embargo, debido a su uso extendido a inicios de la pandemia como tratamiento del COVID-19, se volvió prioridad para evitar complicaciones en este tipo de pacientes. (Monte, Cruañes , García , & Garcia , 2020). Actualmente el medicamento ya no es utilizado en el tratamiento de la COVID-19 pero que nos sirve de ejemplo para no abandonar este tipo de actividades en los centros de atención sanitaria.

Otro hallazgo importante es el reportado por Vecchio, en dicho estudio encuentran una gran variedad de trastornos gastrointestinales, hepatobiliares, cardiovasculares y de la piel cuando se usaba lopinavir/ritonavir en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (Vecchio, Zapico , Catanzariti, Indalecio , & Heras , 2020).

Por esta y muchas otras razones la correcta y oportuna identificación de los factores de riesgo para la aparición de reacciones adversas es fundamental para elegir el régimen farmacológico más adecuado para el tratamiento de los pacientes. Una señalización rápida de todas las reacciones adversas relacionadas con los medicamentos usados en COVID-19 puede facilitar el papel de los trabajadores de la salud y mejorar la salud de los pacientes atendidos en las instituciones de salud, brindando tratamientos seguros y eficaces.

## **X. CONCLUSIONES**

- En la muestra estudiada prevaleció el género masculino cuyas edades oscilaron entre 27-59 años, consumidor de alcohol, hipertenso con disnea, ataque al estado general y fiebre, tratado con antimicrobiano, anticoagulante y glucocorticoides y con una estadía hospitalaria alta.
- En el estudio realizado prevalecieron las prescripciones adecuadas, dado al apego a las guías nacionales e internacionales para el tratamiento de la COVID-19, sin embargo, se detectaron problemas relacionados al indicador de esquema terapéutico debido al uso de dosis, intervalos y duración de tratamiento incorrectas.
- Existe una baja notificación de reacciones adversas a medicamentos posiblemente debido a la sobrecarga de trabajo en el personal de la salud que labora en el área de pacientes infectados por SARS-CoV-2 y por la falta de la figura del farmacéutico en el área para disminuir el riesgo de contagios.

## **XI. RECOMENDACIONES**

- Realizar una intervención en el Comité de Farmacia y Terapéutica para dar a conocer los resultados del estudio.
- Realizar un estudio que nos permita evaluar el grado de conocimiento de los médicos para identificar otras necesidades educativas.
- Diseñar un programa educativo para médicos dirigido a corregir los errores de prescripción detectados y las necesidades educativas identificadas.
- Extender la realización de este tipo de estudio a otras patologías atendidas en la institución con la finalidad de evaluar el comportamiento de la prescripción en las mismas y promover servicios de educación sanitaria si fueran necesarios.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

- Algoritmos interinos para la atención del COVID-19.* (2020, Noviembre 13). Obtenido de Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS): [http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos\\_interinos\\_COVID19\\_CTEC.pdf](http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf)
- Alvarez Luna, F. (2004). *Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología.* Albacete.
- American Diabetes Association. (2021, Octubre 19). *Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes.* Obtenido de Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes: <https://www.diabetes.org/>
- Arce, A., & Castro, R. (2015). Caracterización de interacciones medicamentosas potenciales en las prescripciones médicas atendidas a pacientes ambulatorios. *Universidad Wiener.*
- Barris. (2020). Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. *Elsevier*, 28-37.
- Beigel, J., Tomashek, K., Dodd, L., Mehta, A., Zingman, B., & Kalil, A. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19: Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 1-12.
- Bello Chavolla, O., Bahena López, J., Antonio Villa, N., Vargas Vázquez, A., González Díaz, A., & Márquez Salinas, A. (2020). Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*, 205-208.
- Campbell, S., & Cantrill, J. (2000). Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. *BMJ*, 1-5.
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., & Fan, G. (2020). A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1787-1799.
- Cao-Lormeau, V.-M., Blake, A., Mons, S., Lastere, S., Roche, C., & Vanhomwegen, J. (2020). Guillain Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case control study. *The Lancet.*
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Agosto 12). Obtenido de Centers for Disease Control and Prevention: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/testing.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fphp%2Ftesting.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/testing.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fphp%2Ftesting.html)

- Centers for disease control and prevention. (2021, Octubre 18). *Centers for disease control and prevention. 2019 novel coronavirus, Wuhan, China. Information for healthcare professionals*. Obtenido de Centers for disease control and prevention. 2019 novel coronavirus, Wuhan, China. Information for healthcare professionals.: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html>
- Chen , J., Wang, X., & Zhang , S. (2020). Hallazgos de embolia pulmonar aguda en pacientes con COVID-19. *Enfermedades Infecciosas de The Lancet*.
- Chen, N., Zhou , M., Dong, X., Qu, J., Gong, R., & Han, Y. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 39-40.
- Cole, S., Laviada, H., Serres, J., Rodriguez, E., & Bastarrachea, R. (2020). The COVID-19 pandemic during the time of the diabetes pandemic: Likely fraternal twins Pathogens? *MDPI*, 1-13.
- CONACYT. (2021, Octubre 16). *COVID-19 México: Datos generales*. Obtenido de COVID-19 México: Datos generales: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
- Cyranoski, D. (2020). Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature*, 18-19.
- Díez, I. L., Gamarra, V. M., García, M., Rodríguez, A. L., Latasa, P, Z., . . . L, R. (2020, Julio 03). *Enfermedad por coronavirus COVID-19*. Obtenido de Centro de Coordinación de Alertas Sanitaria : <https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- Dong L, H. S. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 58-60.
- Drugs.com*. (2021, Noviembre 14). Obtenido de *Drugs.com*: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
- Espinosa, A., & Espinosa, A. (2001). Factores de riesgo asociados en los fumadores. *Revista Cubana de Medicina* , 162-168.
- Fantin, R., Brenes, G., & Barboza, C. (2021, Octubre 16). *Defunciones por COVID-19: distribución por edad y universalidad de la cobertura médica en 22 países*. Obtenido de Defunciones por COVID-19: distribución por edad y universalidad de la cobertura médica en 22 países: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53770/v45e422021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update.* (2020, Agosto 17). Obtenido de Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
- Figueiras, Caama, & Otero. (2000). Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria. *Gaceta sanitaria de la facultad de medicina en Santiago de Compostela*, 7-19.
- Figueras, Vallano, & Narváez. (2000, Noviembre 13). *Fundamentos metodológicos de los EUM (Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario)*. Obtenido de <https://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/fundamentoseum.pdf>
- Ford, N., Vitoria, M., Rangaraj, A., Norris, S., Calmy, A., & Doherty, M. (2020). Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *Journal of the International AIDS Society*, 1-8.
- Forel, J., Roch, A., Marin, V., Michelet, P., Demory, D., & Blache, J. (2006). Los agentes bloqueadores neuromusculares disminuyen la respuesta inflamatoria en pacientes que presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Crit Care Med*, 2749-2757.
- Fujun, P., Lei, T., Yongshi, Y., Peng, H., Runsheng, W., Qinyong, H., . . . Christopher, C. (2020). Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. *Canadian Journal of Cardiology*, 915-930.
- Gadi, N. (2020). What's Sex Got to Do With COVID-19? Gender-Based Differences in the Host Immune Response to Coronaviruses. *Frontiers in Immunology*.
- Gao, Yan, Huang, Liu, Zhao, & Cao. (2020, Noviembre 13). *Structure of the RNA-dependent RNA*. Obtenido de Science: <https://science.sciencemag.org/content/368/6492/779>
- Garzon, G., Montero, L., Garcia, S., Jimenez, C., Domínguez, N., & Mediavilla, I. (2020). Análisis descriptivo de los errores de medicación notificados en atención primaria: aprendiendo de nuestros errores. *Atención primaria*, 233-239.
- Gautret, P., Lagier, J., Parola, P., Hoang, V., Meddeb, L., & Mailhe, M. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of and open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1-6.
- Gobierno de México. (2021, Octubre 18). *Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19*. Obtenido de Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19: <https://coronavirus.gob.mx/wp->

- Gomez, M., Arcos , P., Rubiera , G., & Rigueria , A. (2003). Un sistema de indicadores de calidad de prescripción farmacéutica en atención primaria desarrollado por médicos prescriptores. *Atención primaria* , 460-465.
- González, C., Rosales, R., Pavez, D., Fuenzalida, L., Soto, A., Pérez, R., . . . Pinto, M. (2017). Seguridad de las fluoroquinolonas: riesgos habitualmente olvidados para el clínico. *Revista chilena de infectología*.
- González, R. (1999). El consumo normal y patológico del alcohol: criterios para su valoración por el médico de familia. *Revista Dominicana de psiquiatría*, 25-31.
- González, R. (2001). Cómo liberarse de los hábitos tóxicos. Guía para conocer y vencer los hábitos provocados por el café, el tabaco y el alcohol. *Revista Cubana de Medicina General Integral*.
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., & Castagna, A. (2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients With Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1-10.
- Guo , W., Li , M., Dong , Y., Zhou , H., Zhang , Z., & Tian , C. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*.
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., & Tian, C. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*.
- Gupta, N., & Agrawal, S. (2020). Chloroquine in COVID-19: The Evidence. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 177-179.
- H+Querétaro. (2021). *Base de datos y estadística del hospital*.
- Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., & Xu, X. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. . *Science China Life Sciences*.
- Huang, R., Xia, J., Chen, Y., Shan, C., & Wu, C. (2020). A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Intriago, & Campo. (2010). *GUÍA PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE PRESCRIPCIÓN: METODOLOGÍA PARA LA PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE MEDICAMENTOS MINISTERIO DE SALUD DE CHILE*. Chile : DPTO. POLÍTICAS FARMACÉUTICAS Y PROFESIONES MÉDICAS.



- Jiménez Ruiza, C., López Padilla, D., Alonso Arroyo, A., Aleixandre Benavent, R., Solano Reina, S., & Granda Orive, J. (2020). COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia. *Archivos de bronconeumología*, 21-34.
- Juarea Jimenez , J., Rio Gutierrez , J., & Arebalo Bernabe , A. (2021). Anticuerpos monoclonales frente a la COVID-19. *El Farmacéutico Hospitales*, 10-17.
- Kalil, A. (2020). Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA: Coronavirus Resource Center*, 1897-1898.
- Kupferschmidt, K., & Cohen, J. (2020). Race to Find COVID-19 Treatments Accelerates. *Science*, 1412-1413.
- Lam, T.-Y., Shum, M.-H., Zhu, H.-C., Tong, Y.-G., Ni, X.-B., & Liao, Y.-S. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 1-6.
- Lamont, T., Cousins , D., & Rosario , C. (2010). Safer treatment doses for low molecular weight heparins: summary of a safety report from the National Patient Safety Agency. *BMJ*, 1047-1049.
- Laporte, J., & Tognoni , G. (1993). *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat.
- Lechien, J., Chiesa-Estomba, C., De Siati, D., Horoi, M., Le Bon, S., & Rodriguez, A. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19) a multicenter European study. . *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*.
- Li , J., Li, Y., Yang , B., Wang, H., & Li, L. (2018). Tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la lesión pulmonar aguda / síndrome de dificultad respiratoria aguda: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Int J Clin Exp Med*.
- Liu, K., Zhang, W., Yang, Y., Zhang, J., Li, Y., & Chen, Y. (2020). Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 1-4.
- Long, Q.-X., Tang, X.-J., Shi, Q.-L., Li, Q., Deng, H.-J., & Yuan, J. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. . *Resultados de búsqueda*, 1-5.
- Lukassen. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial. *EMBO journal*, 18-39.
- Mehra, M., Desai, S., Kuy, S, Henry, T., & Patel, A. (2020). Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*.

- Mei, H., & Hu, Y. (2020). Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*, 40-41.
- Menni, C., Valdes, A., Freidin, M., Sudre, C., Nguyen, L., & Drew, D. (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature Medicine*.
- Messina, F., Marin, E., Valerga, M., Depardo, R., Chediak, V., Romero, M., . . . Santiso, G. (2021). Infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19. *Actualizaciones en sida e infectología*, 6-16.
- Meza, J., & Quintana, D. (2020, Octubre 23). *Identificación de interacciones medicamentosas de las recetas prescritas del servicio de UCI de la unidad internacional durante el periodo Marzo-Junio 2020*. Obtenido de Identificación de interacciones medicamentosas de las recetas prescritas del servicio de UCI de la unidad internacional durante el periodo Marzo-Junio 2020:  
<http://repositorio.unid.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/unid/77/TESIS%20FINAL%20MEZA%20-%20QUINTANA%20R.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- Millán-Onte, J., Millán, W., & Mendoza, L. (2020). Recuperación exitosa de la neumonía COVID-19 en un paciente de Colombia luego de recibir cloroquina y claritromicina. *Ana. Clin. Microbiol. Antimicrob*, 16-19.
- Mizumoto, K., & Chowell, G. (2020). Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 1251-1256.
- Moghissi, E. (2010). Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. *Current Curr Med Res Opin*, 589-598.
- Monte, J., Cruañes, J., García, M., & Garcia, M. (2020). Eritema multiforme inducido por hidroxiclороquina en paciente con COVID-19. *JAMA*, 155-160.
- National Patient Safety Agency. (2020, Octubre 23). *Reducing treatment dose errors with low molecular weight heparins*. Obtenido de Reducing treatment dose errors with low molecular weight heparins: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/02/2010-NRLS-1270-LMWH-RRR-2010.07.30-v1-1.pdf>
- Niven, D., Stelfox, H., & Laupland, K. (2013). Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 303-310.
- Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports*. (2020, Noviembre 13). Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports>

- Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study.* (2020, Agosto 16). Obtenido de Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
- Oliva, J. (2020). Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*, 87-100.
- OMS. (2021, Octubre 2021). *El alcohol y la COVID-19: lo que debe saber.* Obtenido de El alcohol y la COVID-19: lo que debe saber: [https://coronavirus.onu.org.mx/wp-content/uploads/2020/04/SP\\_ALC\\_COVID\\_LONG\\_SHEET\\_11420OPS.pdf](https://coronavirus.onu.org.mx/wp-content/uploads/2020/04/SP_ALC_COVID_LONG_SHEET_11420OPS.pdf)
- OMS, O. (2021, Octubre 16). *Declaración de la OMS: consumo de tabaco y COVID-19.* Obtenido de Declaración de la OMS: consumo de tabaco y COVID-19: <https://www.who.int/es/news/item/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19>
- OPS, O. p. (2021, Octubre 16). *DIFERENCIAS POR RAZONES DE SEXO EN RELACIÓN CON LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS DE ENERO DEL 2020 A ENERO DEL 2021.* Obtenido de Organización Mundial de la Salud: [file:///C:/Users/FARMACIA8/Downloads/COVID-19-y-diferencias-genero%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/FARMACIA8/Downloads/COVID-19-y-diferencias-genero%20(1).pdf)
- Organización Mundial de la Salud. (2021, Octubre 18). *Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones evolutivas.* Obtenido de Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones evolutivas: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
- Organización mundial de la Salud, O. (2021, Enero 25). *Manejo Clínico de la COVID-19* . Obtenido de Manejo Clínico de la COVID-19 : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
- Oscanoa, T., & Castañeda , B. (2010). Evaluación de Calidad de la Prescripción Farmacológica en Adultos Mayores Vulnerables en el Hospital Nacional Guillermo Almenara. Lima – Perú. *Revista Horizonte Médico*, 28-36.
- Ostrowsky, B., Banerjee, R., Bonomo, R., Cosgrove , S., Davidson, L., & Doron, S. (2018). Infectious Diseases Physicians: Leading the Way in Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*, 66-67.
- Palacios, M., Santos, E., Velázquez, M., & León, M. (2020). COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp*.

- Papazian , L., Forel, J., Gacouin , A., Penot-Ragon, C., Perrin , G., & Loundou, A. (2010). Bloqueadores neuromusculares en el síndrome de dificultad respiratoria aguda temprana. *N Engl J Med*, 1107-1116.
- Paules, C., Marston, H., & Fauci, A. (2020). Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*, 707-708.
- Pérez Sastré, M., Valdés, J., & Ortiz Hernández, L. (2020). Características clínicas y gravedad de COVID-19 en adultos mexicanos. *Gaceta médica de México*.
- Petrie , J., Guzik, T., & Touyz , R. (2020). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 575-584.
- Plasencia, T., Aguilera, R., & Almaguer, L. (2020). Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev haban cienc méd*.
- Rawson, T., Moore, L., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., . . . Holmes , A. (2020). Coinfección bacteriana y micótica en personas con coronavirus: una revisión rápida para respaldar la prescripción de antimicrobianos COVID-19. *Infectious Diseases Society of America*, 2459-2468.
- Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19.* (2020, Noviembre 13). Obtenido de Secretaria de Salud (SSA): [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Recomendaciones\\_para\\_tratamiento\\_SARS-CoV2.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Recomendaciones_para_tratamiento_SARS-CoV2.pdf)
- RECOVERY. (2020, Junio 16). *Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19.* Obtenido de Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19.: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (2021, Octubre 18). *Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología.* Obtenido de Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2014.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2024%20marzo%20de%202020.pdf>

- Rodríguez, J. (2004). Repercusión negativa del tabaquismo en la evolución clínica de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Revista Cubana de Medicina Militar* , 33.
- Romero González , J., Carrillo Esper, R., Meza Márquez, J., & Sosa Garcia, J. (2017). Actualidades en el tratamiento de la fiebre en el paciente con sepsis y choque séptico: controversias y recomendaciones basadas en evidencia. *Med Int Méx*, 99-108.
- Ruiz Cantero, M. (2020). Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19. *Gaceta Sanitaria*.
- Saif, L. (2020, Agosto 16). *National Academies Press*. Obtenido de Animal coronavirus: lessons for SARS: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
- Sanders, J., Monogue, M., Jodlowski, T., & Cutrell, J. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA: Coronavirus Resource Center*, 1824-1836.
- Saturno Hernández. (1996). Monitorización del uso de medicamentos para mejorar la calidad de la prescripción. Problemas, métodos y indicadores. *Atención primaria* , 331-337.
- Secretaria de Salud, S. (2021). *Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México*. México: Gobierno de México.
- Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents*. (2020, Agosto 17). Obtenido de Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20076778v1>
- Singh , A., Gupta, R., & Misra , A. (2020). Comorbidities in COVID-19:outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes metabolic syndrome*, 283-287.
- Smith , J. (2019). Overcoming the 'tyranny of the urgent': integrating gender into disease outbreak preparedness and response. *Gender &Development*, 27.
- Solis Cartas, U., & Martinez Larrarte, J. P. (2020). Therapeutic options to cytokine release syndrome in patients with COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 21-31.
- Soto , J. (2006). Evaluación de la calidad de la prescripción farmacéutica: ¿no nos estamos olvidando de medir los resultados en salud obtenidos en los pacientes? *Atención primaria* , 347-349.

- SSA. (2020). *Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19*. México: Comisión coordinadora de institutos nacionales de salud y hospitales de alta especialidad.
- SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES. (2020). *Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO*. México: Secretaría de salud .
- Thachil, J., Tang, N., & Gando, S. (2020). Orientación provisional sobre el reconocimiento y manejo de la coagulopatía en COVID-19. *J Thromb Haemost*.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. (2020, Agosto 17). Obtenido de Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19): <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
- Uppsala Monitoring Centre COVID-19 monitoring team. (2020). *Descriptive analysis of COVID-19-related spontaneous reports from VigiBase: interim results*. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre.
- Valenzuela Casquino, K., Espinoza Venero, A., & Quispe Galvez, J. (2021). Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. *Horizonte Médico (Lima)*.
- Valk, S., Piechotta, V., Chai, K., Doree, C., Monsef, I., & Wood, E. (2020). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane database of systematic reviews*.
- Vecchio, G., Zapico, V., Catanzariti, A., Indalecio, C., & Heras, M. (2020). Efectos adversos de lopinavir/ritonavir en enfermedad grave por coronavirus (COVID-19). *Medicina (Buenos Aires)*.
- Villar Álvarez, López Yeste, & Lazo Meneses. (2020). Fases clínicas de la COVID-19. Diagnóstico diferencial. *Revista de patología respiratoria*, 256-262.
- Vivas, D., Roldán, V., Esteve-Pastor, M., Roldán, I., Tello-Montoliu, A., Ruiz, J., . . . Marín, F. (2020). Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología*, 749-757.
- Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., & Guo, L. (2020). Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*.

- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (2020, Agosto 16). Obtenido de World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Wu, Z., & McGoogan, J. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA: COVID-19 Resource Center*, 1239-1242.
- Yan, Zhang, Li, Xia, Guo, & Zhou. (2020, Noviembre 13). *Structural basis for the recognition of the SARSCoV-2 by full-length human ACE2*. Obtenido de Science: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444>
- Yang, Z., Wang, M., Zhu, Z., & Liu, Y. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Maternal & Fetal Medicina*, 1-4.
- Zhang, Z., Chen, L., & Ni, H. (2015). Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One*.
- Zhang, Lin, Sun, Curth, Drosten, & Sauerhering. (2020). Crystal structure of SARSCoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, 409-412.
- Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*.
- Zhou, Yang, Wang, Hu, Zhang, & Zhang. (2020). A pneumonia outbreak. *Nature*, 270-273.

### XIII. ANEXOS

#### XIII.1 PLANILLA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

##### PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

###### *DATOS GENERALES DEL PACIENTE*

**Nombre del paciente:**

---

**Edad:** \_\_\_\_\_ años.                      **Género:**  M  F

**Peso:** \_\_\_\_\_ Kg.                      **Talla:** \_\_\_\_\_ m.

***Hábitos de consumo:***

**Consumo de café:**  Si  No

**Consumo de tabaco:**  Si  No

**Consumo de alcohol:**  Si  No

**Frecuencia:**

**Consumo de café:**

**Consumo diario:**  Menos de dos tacitas.

Leve:

De 2 a 6 tacitas

Moderado:

Más de 7 tacitas

Severo:

**Consumo de tabaco:**

**Cigarrillos/día:**  1-9 cigarros al día.

Leve:

10-15 cigarros al día.

Moderado:

Más de 15 cigarros al día

Severo:

**Consumo de alcohol:**

**Consumo diario:**  1-2 dos copas

Consumidor social:

De 3 a 5 copas

Consumidor de riesgo:

Más de 6 copas

Alcohólico:



**Factores de riesgo presentes:**

- Edad superior a 60 años (el riesgo sigue aumentando con la edad).
- Obesidad
- Diabetes
- Hipertensión arterial
- Cardiopatías
- Neumopatías crónicas (EPOC, asma)
- Enfermedades cerebrovasculares
- Nefropatías crónicas
- Inmunodepresión (VIH/SIDA)
- Cáncer de cualquier tipo

**Cuadro clínico:**

- Tos     Fiebre     Cefalea     Disnea     Irritabilidad     Diarrea
- Dolor torácico
  
- Escalofríos     Odinofagia     Mialgia     Artralgias     Ataque al estado general
  
- Rinorrea     Polipnea     Vómito     Dolor abdominal     Conjuntivitis
- Cianosis

**Diagnostico confirmado por PCR:**

- Si     No

**MEDICACIÓN PRESCRIPTA:**

| MEDICAMENT<br>O | VÍA DE<br>ADMIN | HORA DE<br>ADMINIST | DOSIS<br>PONDE | DOSIS<br>INDIVID | INICI<br>O | FINA<br>L | INDICACIÓ<br>N |
|-----------------|-----------------|---------------------|----------------|------------------|------------|-----------|----------------|
|                 |                 |                     |                |                  |            |           |                |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

**Tipo de medicamentos prescritos:**

\_\_Antivirales

\_\_Inmunoestimulantes

\_\_Antimicrobianos

\_\_Antipalúdicos

\_\_Antimaláricos

\_\_Antimicóticos

\_\_Corticosteroides

\_\_Moduladores biológicos

\_\_Anticoagulantes

\_\_Otros tratamientos

**Días de estancia hospitalaria:**

Menos de 5 días

De 5 a 10 días

Más de 10 días

**Respuesta al tratamiento:**

Curado \_\_\_\_\_ Mejorado \_\_\_\_\_ Igual \_\_\_\_\_ Empeorado \_\_\_\_\_

**Contraindicaciones en el tratamiento:**

Sí \_\_\_ No \_\_\_

¿Cuál o Cuáles?

---



---



---



---

---

---

---

**Precauciones en el tratamiento:**

Si \_\_\_ No \_\_\_

¿Cuál o Cuáles?

---

---

---

---

---

---

---

**Combinaciones medicamentosas:**

**Interacciones medicamentosas potenciales**

Si \_\_\_ No \_\_\_

¿Cuál o Cuáles?

---

---

---

---

---

---

---

**Clasificación:**

Beneficiosa \_\_\_ Alta \_\_\_ Moderada \_\_\_ Baja \_\_\_

Riesgosa \_\_\_ Alta \_\_\_ Moderada \_\_\_ Baja \_\_\_

Interacciones medicamentosas reales

Si \_\_\_ No \_\_\_

¿Cuál o Cuáles?

---

---

---

---

---

---

---

**Clasificación:**

Beneficiosa \_\_\_ Alta \_\_\_ Moderada \_\_\_ Baja \_\_\_

Riesgosa \_\_\_ Alta \_\_\_ Moderada \_\_\_ Baja \_\_\_

**Indicación:**

**A:** Medicamento necesario y elección del recomendado \_\_\_

**B:** Medicamento necesario y elección del no recomendado \_\_\_\_

**C:** Medicamento no necesario y si prescripto \_\_\_\_

Adecuada \_\_

Inadecuada \_\_

**Esquema terapéutico:**

Adecuado \_\_

Inadecuado \_\_

**Individualización del tratamiento:**

Adecuado \_\_

Inadecuado \_\_

**Combinación de medicamentos:**

Adecuada \_\_

Inadecuada \_\_

**Prescripción adecuada** \_\_

**Prescripción inadecuada** \_\_

**Reacciones adversas reportadas**

| Medicamento | Reacción Adversa | Imputabilidad | Gravedad | Severidad | Por su mecanismo |
|-------------|------------------|---------------|----------|-----------|------------------|
|             |                  |               |          |           |                  |
|             |                  |               |          |           |                  |
|             |                  |               |          |           |                  |
|             |                  |               |          |           |                  |
|             |                  |               |          |           |                  |

### XIII.2 ALGORITMO DE NARANJO

| <b>PREGUNTA</b>   | <b>SI</b> | <b>NO</b> | <b>NS</b> | <b>Ptos</b> |
|---|-----------|-----------|-----------|-------------|
| 1.- ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?   | +1        | 0         | 0         |             |
| 2.- ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?   | +2        | -1        | 0         |             |
| 3.- ¿Mejoro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?                  | +1        | 0         | 0         |             |
| 4.- ¿Reapareció la RA tras la readministración del fármaco?   | +2        | -1        | 0         |             |
| 5.- ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por si misma?                 | -1        | +2        | 0         |             |
| 6.- ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?   | -1        | +1        | 0         |             |
| 7.- Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?                                       | +1        | 0         | 0         |             |
| 8.- ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?   | +1        | 0         | 0         |             |
| 9.- ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior? | +1        | 0         | 0         |             |
| 10.- ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?   | +1        | 0         | 0         |             |
| <b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>   |           |           |           |             |

|                    |                 |                |  |
|--------------------|-----------------|----------------|--|
| <b>PUNTUACIÓN:</b> | <b>CIERTA</b>   | 9 O MAS PUNTOS |  |
|                    | <b>PROBABLE</b> | 5-8 PUNTOS     |  |
|                    | <b>POSIBLE</b>  | 1-4 PUNTOS     |  |
|                    | <b>DUDOSA</b>   | 0 O INFERIOR   |  |

#### XIV. GLOSARIO DE TÉRMINOS

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Coagulopatía</b>         | La coagulopatía es una enfermedad que consiste en un trastorno del sistema de la coagulación que funciona deficientemente (hipocoagulabilidades congénitas, como la hemofilia o la enfermedad de Von Willebrand; hipocoagulabilidades adquiridas, como la falta de síntesis de factores de coagulación; presencia de anticoagulantes circulantes; exceso de consumo de factores o hiperdestrucción) o en exceso (trombosis e hipercoagulabilidad). |
| <b>Epidemiología</b>        | La epidemiología es la rama de la salud pública que tiene como propósito describir y explicar la dinámica de la salud poblacional, permitiendo intervenir en su curso natural.   |
| <b>Farmacoeconomía</b>      | La farmacoeconomía se puede definir como la descripción y el análisis de los costos de la terapia de fármacos aplicada a los sistemas de salud y a la sociedad   |
| <b>Farmacoepidemiología</b> | La farmacoepidemiología es el estudio del uso y efectos de los fármacos en grandes poblaciones, dirigido por una parte al ámbito de la farmacovigilancia y por otra a los estudios de utilización de medicamentos.   |
| <b>Hipercoagulabilidad</b>  | La hipercoagulabilidad o trombofilia se refiere a la presencia de enfermedades genéticas (de nacimiento) o de enfermedades adquiridas, que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar trombosis en las venas.   |
| <b>Iatrogenia</b>           | La iatrogenia es una alteración (sobre todo negativa) que se produce en el estado de una persona a partir de la intervención de un médico. El concepto, por lo tanto, se emplea para nombrar a un daño en la salud que fue   |

provocado por la acción de un profesional de la medicina.

**Inmunotrombosis**

La inmunotrombosis se define como la respuesta inmune innata que implica la formación de un trombo en un vaso sanguíneo favoreciendo el confinamiento y la destrucción de microorganismos patógenos.

**Morbilidad**

La morbilidad se define como la cantidad de personas que enferman en un lugar y un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

**Neumonía**

La neumonía se define como la inflamación de los pulmones, causada por la infección de un virus o una bacteria, que se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, dolor intenso en el costado afectado del tórax, tos y expectoración.

**Pandemia**

La pandemia se define como la enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región.

**Patógeno**

Se considera un agente patógeno a toda aquella entidad biológica capaz de producir una enfermedad infecciosa en un huésped (humano, animal, vegetal, etc.) sensiblemente predispuesto.

**Tromboembolismo**

El tromboembolismo venoso es un trastorno que incluye trombosis venosa profunda y embolias pulmonares.

Los datos utilizados en este documento son inéditos y se rigen por los derechos de autor.



***A mi padre:***

*Le quiero agradecer que siempre me impulso con una frase que me acompañará toda mi vida “TU SIEMPRE PUEDES QUACAQUECO” y aunque ya no está físicamente hoy conmigo sé que en todo momento donde sienta que ya no puedo más, a mi mente vendrá esa frase que se estaba llena de amor como todo lo que me brindo.*

***A mi madre:***

*Que es el motor que me impulsa a seguir adelante en todo momento, le agradezco todo el apoyo que me dio para culminar esta tesis ya que sin ella estoy seguro no lo hubiese logrado. Le agradezco su amor y paciencia brindados*

*A mis padres a quienes amo con toda mi vida*