



UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:  
FARMACIA CLÍNICA Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

**“Efecto de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 sobre días de estancia hospitalaria, mejoría clínica y mortalidad, en pacientes tratados en el *Christus Muguerza Hospital Betania*. Estudio observacional”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

Q.F.B YESICA YASMIN MARTINEZ SAENZ  
2211801591

COMITÉ TUTORAL

Cotutora: Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

Cotutor: Dr. Francisco Zamora Rosales

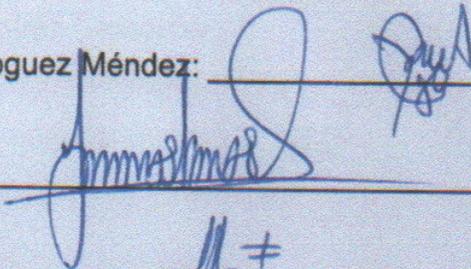
Asesora: Dra. Copytzy Cruz Cruz

JULIO, 2024

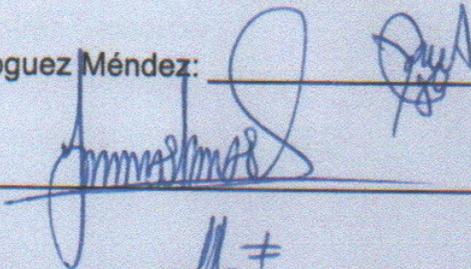
**"Efecto de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 sobre la mortalidad, mejoría clínica y días de estancia hospitalaria en pacientes tratados en el Christus Muguerza Hospital Betania. Estudio observacional"**

**Visto Bueno (Vo. Bo.) del Comité Totoral:**

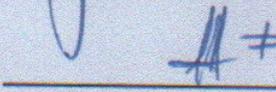
Cotutora: Dra. Norma Angélica Noguez Méndez:

  
\_\_\_\_\_

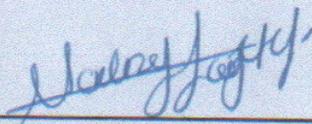
Cotutor: Dr. Francisco Zamora:

  
\_\_\_\_\_

Asesora: Dra. Copytzy Cruz Cruz:

  
\_\_\_\_\_

Alumna: Q.F.B Yesica Yasmin Martínez Sáenz

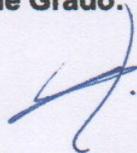


\_\_\_\_\_  
Matrícula: 2211801591

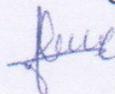
**“Efecto de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 sobre la mortalidad, mejoría clínica y días de estancia hospitalaria en pacientes tratados en el *Christus Muguerza Hospital Betania*. Estudio observacional”**

**Jurado del Examen de Grado:**

Presidente: Dra. Guadalupe Delgado Sánchez



Vocal: M. en C. Alma Elena Cazares Ibarra



Secretario: Dra. Norma Angélica Noguez Méndez



## RESUMEN

Titulo	Efecto de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 sobre la mortalidad, mejoría clínica y días de estancia hospitalaria en pacientes tratados en el <i>Christus</i> Muguerza Hospital Betania. Estudio observacional
Metodología	Observacional retrospectivo
Duración de estudio	marzo 2020 a mayo 2021
Centro de estudio	<i>Christus</i> Muguerza Hospital Betania. Puebla
Objetivos	<p>Identificar el esquema farmacológico que tuvo un efecto positivo significativo (mejoría clínica, estancia hospitalaria y mortalidad), administrados a pacientes diagnosticados con COVID-19 en <i>Christus</i> Muguerza Hospital Betania durante el periodo de marzo del 2020 a mayo del 2021</p> <p>Objetivos particulares</p> <p>a) Identificar los distintos esquemas terapéuticos administrados en los pacientes diagnosticados con COVID-19 atendidos en el <i>Christus</i> Muguerza Hospital Betania durante el periodo de marzo 2020 a mayo 2021, mediante la base de datos que posee la institución.</p> <p>b) Analizar las combinaciones y posología de los fármacos administrados de acuerdo con lo reportado en la literatura.</p> <p>c) Estimar la asociación entre los esquemas terapéuticos administrados y mejoría clínica, días de estancia hospitalaria y defunción.</p>
Número de sujetos	109 personas que recibieron atención médica en la sede de estudio
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	<p>a) Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años que se hospitalizaron con diagnóstico de COVID-19 moderado y severo atendidos en el <i>Christus</i> Muguerza Hospital Betania durante el periodo de marzo 2020 a mayo 2021.</li><li>• Pacientes con expedientes completos</li></ul>

---

	<p>b) Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes embarazadas</li> </ul> <p>c) Criterios de eliminación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes trasladados a otro hospital</li> </ul> <p>Un total de 109 pacientes fueron los que conformaron la muestra de estudio.</p>
Diseño de estudio	Análisis secundario de una base de datos procedente de una serie de casos diagnosticados por RT-PCR con COVID-19.
Resultados/Conclusión	<p>Este estudio examinó el efecto de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 en pacientes tratados en un hospital de México encontrando que la polifarmacia se presentó en más de un tercio de la población de estudio, entre los fármacos más prescritos la enoxaparina, un antitrombótico fue el más común pero los resultados sugieren que la dosis profiláctica estándar es tan eficaz como la dosis intermedia en la prevención de la muerte o la trombosis a los 30 días. En general, estos hallazgos contribuyen al conocimiento sobre la efectividad de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 en pacientes hospitalizados y brindan información valiosa para el desarrollo de mejores estrategias de tratamiento para pacientes con este padecimiento.</p>

---

## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

- ❖ Agradezco al Hospital *Christus* Muguerza Hospital Betania por aceptar que se llevará a cabo mi proyecto dentro de su institución y facilitarme acceso a sus instalaciones y archivos.
  
- ❖ Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), ahora Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT), por la beca recibida durante la maestría.
  
- ❖ Agradezco a la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco por abrirme sus puertas una vez más.
  
- ❖ Agradezco a la Coordinación de la maestría en Ciencias Farmacéuticas por darme la oportunidad de ingresar a la maestría y continuar mi desarrollo profesional.

## **AGRADECIMIENTOS PERSONALES**

### **A cada uno de los miembros de mi comité tutorial**

- ❖ Dra. Norma Angélica Noguez Méndez le agradezco la oportunidad que me brindo al aceptar ser mi tutora durante estos dos años, por el tiempo que dedicó a explicarme y mostrarme el camino a seguir, pero sobre todo su paciencia y su alegría que la caracteriza como un gran ser humano.
- ❖ Dr. Francisco Zamora agradezco su paciencia y entusiasmo con el que me asesoró y guió durante este tiempo de la maestría, gracias por escucharme y transmitirme su experiencia en el lenguaje clínico, por estar pendiente del proyecto. Le agradezco el que me permitiera conocer el gran ser humano que es.
- ❖ Dra. Copytzy Cruz Cruz agradezco enormemente su apoyo, su tutoría y asesoría durante el desarrollo de mi proyecto la paciencia que muestra al explicarme y guiarme, gracias por el tiempo y entusiasmo con el que me asesoró la considero una excelente profesional y un hermoso ser humano.

### **A cada uno de los miembros del Jurado**

- ❖ Dra. Guadalupe Delgado Sánchez, un honor el que aceptara ser miembro del jurado y su aportación enorme en la revisión de mi proyecto, gracias por ser un gran ser humano.
- ❖ M en C Mario Alberto Ramírez Camacho, un honor el tenerlo como miembro del jurado, le agradezco mucho su aportación tan valiosa durante la revisión de este, gracias por ser un gran ser humano.
- ❖ Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, una vez más gracias por su aportación como miembro del jurado y por la aportación durante la revisión y el seguimiento durante el desarrollo del proyecto.

### **A mi familia y amigos**

- ❖ A mi madre, Olivia Sáenz Astorga, por estar conmigo en todos los momentos importantes de mi vida y por enseñarme a ser valiente, audaz y fuerte en la vida.
- ❖ A mi Padre Roberto Martínez Cárdenas, por estar conmigo al igual que mi madre y por enseñarme a ser responsable, perseverante y tenaz ante las circunstancias de la vida.
- ❖ A mis hermanos Roberto, Daniel, Erika, Hugo, Alfonso porque además de compartir el viaje de la vida siempre han estado conmigo dándome ánimos para desarrollar mis proyectos y me han apoyado siempre para lograrlos.
- ❖ A mi hija Guadalupe García Martínez, quien es mi principal motivación, a quien amo enormemente y me siento muy orgullosa de ella, gracias niña hermosa por estar conmigo en esta experiencia tan bonita, gracias por existir y por apoyarme siempre.
- ❖ A Luis García por animarme a iniciarlo, ha sido una experiencia hermosa pero también ha sido difícil y a pesar de ello siempre me animaste a seguir adelante.
- ❖ A Fernando Ernesto Ortiz porque especialmente estuviste durante todo este camino, me animaste, me orientaste, me acompañaste y me apoyaste a concretarlo.

## ÍNDICE

	Página
Abreviaturas	13
Glosario	14
Introducción	16
ANTECEDENTES	18
1.0 Situación en México ante la pandemia de COVID-19	18
1.1 Enfermedad infecciosa	18
1.2 Coronavirus	19
1.3 Características del virus SARS-CoV2	19
1.4 Infección por SARS-CoV2	20
1.5 Enfermedad por SARS-CoV2 (COVID-19)	22
1.5.1 Infecciones asintomáticas	23
1.5.2 Factores de riesgo	23
1.5.2.1 Edad avanzada	24
1.5.2.2 Sexo	24
1.5.2.3 Comorbilidades	24
1.5.2.4 Índices de laboratorio	25
1.5.3 Diagnóstico de COVID-19	25
1.5.3.1 Alternativa A	25
1.5.3.2 Alternativa B	25
2.0 Tratamiento para COVID-19	26
2.1 Características farmacológicas de los fármacos que han sido empleados en el tratamiento para la COVID-19	30
2.2 Polifarmacia e interacciones medicamentosas en la COVID-19	31
2.3 Reacciones adversas a medicamentos empleados para el tratamiento de la COVID-19	32
2.4 Atención médica para los pacientes con Covid-19	33
2.4.1 Sistema mexicano de salud	34
2.4.2 Sector público	34
2.4.3 Sector privado	34
3.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	35
3.1 Pregunta de investigación	35
3.2 Objetivos	35
3.2.1 Objetivo General	35
3.2.2 Objetivos particulares	36
4.0 METODOLOGÍA	36

4.1 MATERIALES Y MÉTODOS	36
4.1.1 Diseño del estudio	36
4.1.2 Lugar de estudio	36
4.1.3 Muestra de estudio	36
I.    Criterios de inclusión	36
II.   Criterios de exclusión	36
III.  Criterios de eliminación	36
4.2 Información de base de datos	37
4.3 Características sociodemográficas	37
4.4 Seguimiento de los pacientes con el padecimiento	37
4.5 Variables en el estudio	37
4.6 Procedimiento para el diseño estadístico	40
5. Resultados	41
5.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio	41
5.2 Esquemas terapéuticos	43
5.3 Combinaciones y posología de los fármacos administrados de acuerdo con lo reportado en la literatura	45
5.4 Uso concomitante de fármacos que se vincularían a una interacción de medicamentos	50
5.5 Asociación entre los esquemas terapéuticos administrados y mortalidad, días de estancia hospitalaria y evolución clínica	51
5.5.1 Factores asociados a la mortalidad post-COVID-19	51
5.5.2 Factores asociados a la supervivencia post COVID-19	52
5.5.3 Factores asociados al tiempo de estancia hospitalaria post COVID-19	53
5.5.4 Factores asociados a la evolución clínica post COVID-19	55
6.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	55
6.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio	56
6.1.1 Factores asociados a las comorbilidades en la muestra estudiada	56
6.1.2 Factores asociados al tiempo de estancia hospitalaria post-COVID-19	58
6.1.3 Factores asociados a la polifarmacia en la muestra de estudio	59
6.2 Esquemas terapéuticos	59
6.2.1 Antitrombóticos	59
6.2.2 Corticosteroides	59
6.2.3 Inmunosupresores	60
6.2.4 Retrovirales	60
6.2.5 Antioxidantes	60
6.2.6 Antipalúdicos	61

6.2.7 Antiinflamatorios	61
6.2.8 Antibióticos	61
6.3 Combinaciones y posología de los fármacos administrados de acuerdo con lo reportado en la literatura	62
6.4 Interacciones medicamentosas	63
6.5 Reacciones adversas e interacciones medicamentosas	63
6.6 Asociación entre los esquemas terapéuticos administrados y mejoría clínica, días de estancia hospitalaria y defunción	65
7. CONCLUSIONES	66
8. REFERENCIAS	67

### ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Síntomas más frecuentes	22
Tabla 2. Síntomas menos frecuentes relacionados con distintos órganos y sistemas	23
Tabla 3. Medicamentos que se pueden usar contra la COVID-19	28
Tabla 4. Medicamentos no recomendados para usar en el tratamiento de la COVID-19	28
Tabla 5. Medicamentos recomendados para el tratamiento de la Covid-19 desde el ámbito de investigación	29
Tabla 6. Descripción de variables desenlace	38
Tabla 7. Descripción de variables sociodemográficas	38
Tabla 8. Descripción de variables clínicas y farmacológicas	39

### ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Diagrama de flujo de CONSORT del estudio	41
Figura 2. Curvas de supervivencia (estimación Kaplan-Meier)	53
Figura 3. Diagramas de caja de días de estancia hospitalaria	54

### ÍNDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de los sujetos de estudio	42
Cuadro 2. Esquemas terapéuticos administrados a los pacientes tratados por COVID-19 en el <i>Christus</i> Muguerza Hospital Betania	44
Cuadro 3. Posología y dosis de los diferentes tratamientos administrados	46

Cuadro 4. Medicamentos significativamente más prescritos entre quienes tenían polifarmacia	49
Cuadro 5. Interacciones medicamentosas importantes	50
Cuadro 6. Interacciones medicamentosas moderadas	51
Cuadro 7. Reacciones adversas de los diferentes medicamentos empleados en la terapia para la COVID-19	64
Cuadro 8. Análisis bivariado de mortalidad respecto a variables sociodemográficas y clínicas relevantes	52
Cuadro 9. Análisis bivariado para mejoría clínica	55

### ÍNDICE DE GRAFICAS

	Página
Gráfica 1. Frecuencia y número de medicamentos prescritos	49

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico	<b>PRP1</b>	Proteína neuropilina-1
<b>ANSM</b>	Agencia nacional para la seguridad de medicamentos y productos de salud de Francia	<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico	<b>OPM</b>	Organización panamericana de la salud
<b>ARNsc</b>	Ácido ribonucleico positivo monocatenario no segmentado	<b>ORF</b>	Marcos de lectura abiertos
<b>CoV</b>	Coronavirus	<b>PAM</b>	Presión arterial media de oxígeno
<b>DE</b>	Desviación estándar	<b>PaO2</b>	Presión arterial
<b>ECA2</b>	Enzima convertidora de angiotensina 2	<b>p.c.</b>	peso corporal
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular	<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>FiO2:</b>	Fracción de oxígeno inspirado	<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>HBP</b>	Heparina de bajo peso molecular	<b>pg/ml</b>	Picogramos por mililitro
		<b>PP1A</b>	Poliproteína 1A
<b>INF</b>	Interferón	<b>PP1B</b>	Poliproteína 1B
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M	<b>RBD</b>	Dominio de unión al receptor
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G	<b>RT-PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa ( <i>reverse transcription - polymerase chain reaction</i> )
<b>IL-1</b>	Interleucina 1	<b>SARS-CoV2</b>	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
<b>IL-6</b>	Interleucina 6	<b>TAC</b>	Teleradiografía de torax (The radiology Assistant: Covid-19)
<b>IL-12</b>	Interleucina 12	<b>SatO2</b>	Saturación arterial de oxígeno periférico
<b>LDH</b>	Deshidrogenasa láctica	<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>IQR</b>	Rango inter-cuartil	<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>NK</b>	(Natural Killer) asesina por naturaleza	<b>U/L</b>	Unidades por litro

## GLOSARIO

### **Agente etiológico**

Entidad física, química o biológica que puede causar enfermedad en el huésped u hospedero.

### **Agente infeccioso**

Elemento que ingresa a un organismo y lo invade. Puede ser: parásito, hongo, protozoario, bacteria, virus, prion, o fragmento de ARN (RNA), desencadenando enfermedad.

### **Ácido ribonucleico**

Molécula implicada directamente en la fabricación de las proteínas en las células vivas y en la producción de copias idénticas (clones) de los virus.

### **Brote**

Episodio en el cual dos o más casos de la misma enfermedad tienen alguna relación entre sí, desde el inicio de los síntomas, el lugar donde ocurrieron o las características de las personas enfermas se denomina brote.

### **Caso**

Persona o animal, enfermo o infectado, con características clínicas y epidemiológicas específicas en un tiempo definido.

### **Caso confirmado**

Es aquel Individuo que reúne los síntomas que lo identifican como caso y tiene, además, pruebas de laboratorio positivas.

### **Epidemia**

Es cuando un número de casos de una enfermedad excede lo esperado en una comunidad, región o país, donde se especifican claramente la región geográfica y el periodo temporal, así como las particularidades del grupo poblacional en el que se producen los casos.

### **Factor de riesgo**

Es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con la probabilidad de estar especialmente expuesta a desarrollar o padecer un proceso mórbido, sus características se asocian a un cierto tipo de daño a la salud.

### **Interacciones farmacológicas**

Se denomina interacción farmacológica a la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco. Se pueden clasificar en:

- **Importante:** Clínicamente significativa. Evite la interacción, la interacción supera el beneficio
- **Moderada:** Clínicamente significativa. Por lo general evite las combinaciones; utilice únicamente en circunstancias especiales.
- **Menor:** Clínicamente significativa. Evaluar y considerar un fármaco alternativo, tomar medidas para eludir el riesgo de interacciones y/o instituir un plan de seguimiento.

### **Mecanismo o formas de transmisión**

Transferencia directa del agente infeccioso a una puerta de entrada del organismo. Por contacto directo, por aire, por agua, por suelo o por un vector.

### **Pandemia**

Es cuando la epidemia traspasa las fronteras internacionales y generalmente afecta a un gran número de personas.

### **Patogenicidad**

Capacidad del agente infeccioso para producir enfermedad.

### **Periodo de incubación**

Es el tiempo que transcurre entre el contacto con el patógeno y la aparición de los síntomas de la enfermedad.

### **Reacción adversa a un medicamento (RAM)**

Es toda aquella respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad y las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (utilización fuera de los términos de la autorización de comercialización y errores de medicación).

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 en Wuhan, en la provincia china de Hubei se informó un brote de una neumonía causada por un microorganismo atípico, que en tiempo récord fue clasificado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus y la Organización Mundial de la Salud lo nombraron coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad causada por este virus COVID-19 (Hoffmann et al., 2020). Debido a su rápida propagación por distintos países, el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró a la COVID-19 una pandemia (Ahn et al., 2020), la cual se ha convertido en una emergencia sanitaria que ha desafiado los sistemas de salud, la OMS reportó, el 31 de octubre de 2020, más de 45 millones de personas infectadas, y se reportaron 1.2 millones de muertes por COVID-19, en todo el mundo (Majumder et al 2021a). Para el 19 diciembre 2022 se tenían 710,200,014 casos y 6,692,345 muertes (World Health Organization 2023). En México, se declaró emergencia sanitaria el 30 de marzo 2020, para el 8 de junio se tenían 185,607 casos y 29,001 muertes (World Health Organization 2023).

La COVID-19 es una enfermedad altamente transmisible, el modo principal de transmisión de persona a persona es a través de gotitas de secreción de moco respiratorio y contacto directo. El virus se encuentra en las gotículas del paciente infectado que, al toser, hablar o estornudar llega a una persona (no infectada) la cual al entrar en contacto con las mucosas se activan los mecanismos de infección (Habas et al., 2020a). Una vez infectado el huésped algunas personas son asintomáticas, y otro grupo presenta síntomas entre el día 5 y 6, sin embargo, pueden tardar hasta 14 días. Las manifestaciones clínicas de COVID-19 van desde síntomas leves de las vías respiratorias superiores hasta insuficiencia respiratoria grave y muerte (McQueenie et al., 2020).

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se realiza a través de un exudado orofaríngeo o nasal para buscar la secuencia genética del virus por medio de una RT-PCR (Atzrodt et al., 2020a). Una vez realizado el diagnóstico, el siguiente reto para el personal de salud es dar un tratamiento racional. Dentro de las primeras recomendaciones en materia de salud pública que se implementaron al declararse la pandemia fue el distanciamiento social y uso de cubrebocas.

Al existir una presentación clínica amplia, inicialmente se dieron tratamientos anteriormente ocupados para SARS CoV, al presentarse una respuesta inflamatoria sistémica se dio tratamiento para disminuirla, sin embargo, no existían medicamentos que hubieran demostrado una significancia clínica para COVID-19, para los que se infectaron con síntomas leves únicamente se recomendó paracetamol, y para los pacientes que presentaban síntomas moderados a severos el enfoque era mantener la estabilidad respiratoria hemodinámica y disminuir la inflamación (Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV2, 2020). A la par del desarrollo de la pandemia se fueron observando factores de riesgo que se asociaron a complicaciones, estancia hospitalaria prolongada y mortalidad. Dichos factores fueron la edad, el sexo masculino, la etnia no blanca, la obesidad, las afecciones preexistentes a largo plazo (por ejemplo, hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica) (McQueenie et al., 2020). Cabe señalar que, a pesar de dar tratamientos médicos convencionales, no todos los pacientes respondían a dichas intervenciones. En consecuencia, se agregaron medicamentos, incrementaron dosis, y realizaron combinaciones de medicamentos llegando a la polifarmacia la cual está directamente relacionada con la multimorbilidad. McQueenie *et al.*, 2020 reportaron un mayor riesgo de una prueba de COVID-19 positiva en aquellos con  $\geq 2$  afecciones a largo plazo y particularmente en aquellos con multimorbilidad cardiometabólica (McQueenie et al., 2020). Ante la emergencia sanitaria y con el afán de ofrecer alternativas terapéuticas se recurrió al denominado uso compasivo de medicamentos, la cual consiste en utilizar, fuera de un ensayo clínico, un medicamento en condiciones de uso distintas a las reflejadas en su ficha técnica (Pushpakom et al., 2019). Aunado a lo anterior se considera importante, conocer la farmacoterapia de los medicamentos indicados, que incluye la dosis correcta, las contraindicaciones, interacciones farmacológicas y reacciones adversas (Pumapillo, 2021). En este contexto, y con el objetivo de analizar el impacto o beneficio de los fármacos utilizados en pacientes hospitalizados con Covid-19 en *Christus* Muguerza Hospital Betania, se planteó analizar la relación del patrón de uso de fármacos sobre la mortalidad, mejoría clínica y días de estancia hospitalaria.

## **CAPÍTULO I**

### **ANTECEDENTES**

#### **1.0 Situación en México ante la pandemia de COVID-19**

La pandemia de COVID-19 ha provocado que los sistemas de salud enfrenten diversos retos y en el caso de México ha sido garantizar el derecho a la salud en todos los mexicanos sin importar su condición socioeconómica, teniendo como meta resguardar la salud de la población y de los trabajadores de salud, así como evitar la propagación del virus SARS-CoV-2 (Ramírez, 2020), para lograr lo anterior se realizó la reconversión de hospitales públicos, además de establecer un convenio con la Asociación Nacional de Hospitales Privados y el Consorcio Mexicano de Hospitales. En México fue necesario convertir 117 instalaciones militares en hospitales COVID; se lanzó la red IRAG con 610 hospitales y 11 mil 364 camas; se creó la Unidad Temporal COVID-19 en el Centro Citibanamex con colaboración de la UNAM (Ramírez, 2020). Lo anterior no fue suficiente ya que el retraso de la atención médica por la alta demanda, el ingreso hospitalario con saturaciones bajas (< 60 mmHg), comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, la inmunosupresión y polifarmacia (considerados como factores de riesgo) provocaron un incremento en la estancia hospitalaria (Cajamarca *et al.*, 2021) y un mayor riesgo de mortalidad en esta población. Asimismo, hubo articulación de diversas instituciones para realizar estudios sobre la efectividad de medicamentos (Pumapillo, 2021). Sin embargo, se han presentado algunas problemáticas sobre la reutilización de fármacos ya que las diferentes combinaciones farmacológicas, el incremento en las dosis administradas, las comorbilidades existentes y su nivel de control de estas y la existencia de polifarmacia antes y durante la hospitalización, pueden causar la presencia de efectos secundarios graves o interacciones farmacológicas letales (Pumapillo, 2021).

## 1.1 Enfermedad infecciosa

La enfermedad infecciosa es la expresión clínica de la infección, un variado conjunto de signos y síntomas que traducen tanto el daño producido por el microorganismo patógeno. Los principales agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas humanas corresponden a uno de los siguientes grupos: priones, virus, bacterias, eucariontes.

La interacción del agente infeccioso con el huésped y sus consecuencias, la enfermedad está determinada por factores del propio patógeno y la respuesta del huésped (García et al. 2010).

La infección es un proceso que se desarrolla en varias etapas:

Factores dependientes del microorganismo:

- Adherencia del microorganismo a la superficie epitelial.
- Multiplicación tras la entrada.
- Colonización y escape de las defensas naturales o innatas.
- Invasión tisular y daño celular.

Factores del huésped

- Respuesta inmune innata.
- Respuesta adaptativa.

## 1.2 Coronavirus

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).

## 1.3 Características del virus SARS-CoV 2

El Coronavirus (CoV) pertenece a la gran familia *Coronaviridae*, que consta de dos subfamilias: *Orthocoronavirinae* y *Torovirinae* (V'kovski et al., 2021). La subfamilia *Orthocoronavirinae* se clasifica en cuatro géneros:  $\alpha$ -coronavirus,  $\beta$ -coronavirus,  $\gamma$ -coronavirus y  $\delta$  –coronavirus (V'kovski et al., 2021). Los  $\alpha$ -coronavirus y  $\beta$ -coronavirus tienden a infectar mamíferos y causar infecciones respiratorias y gastro

intestinales en humanos, por mencionar algunos se conoce al SARS CoV y MERS-Cov; responsables de causar los síndromes respiratorio agudo y síndrome respiratorio de Oriente Medio respectivamente, ambos llegaron a ser epidemias en sus áreas geográficas (V'kovski et al., 2021). Recientemente, la familia de virus Coronaviridae ha recobrado importancia a partir del surgimiento de SARS CoV2 debido a su fácil propagación se ha convertido en una pandemia. El SARS-CoV2, posee ARN de sentido positivo, monocatenario no segmentado (+ARNsc), con un tamaño de 26,000 a 32,000 nucleótidos (V'kovski et al., 2021). Este ARN contiene seis marcos de lectura abiertos (ORF) y numerosos genes accesorios. Los primeros ORF (ORF1a/b), que abarcan dos proteínas grandes, la poliproteína 1ª (PP1A) y la PP1AB. Estas poliproteínas se dividen en 16 proteínas no estructurales, responsables de la replicación y transcripción del ARN viral, y de otras proteínas. El resto de los ORF codifican las principales proteínas estructurales, incluidas las proteínas de la espiga (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N), todas ellas cruciales para la infectividad del SARS-CoV-2. El virus consiste en tres partes: el núcleo, donde se encuentran los genes; la envoltura, formada por ácidos grasos; y las espigas, que proporcionan la capacidad de adherirse y crear poros en las células que invaden (V'kovski et al., 2021). Los análisis del genoma han revelado que la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es 96% y 79,5% idéntica al coronavirus del murciélago denominado BatCoV RaTG13, y al SARS-CoV, respectivamente (V'kovski et al., 2021)

#### **1.4 Infección por SARS-CoV2**

Existe evidencia que el virus SARS-CoV2 entra en el organismo a través de la unión de una proteína de su superficie, la proteína S, con el receptor ECA2 (la enzima convertidora de angiotensina 2). El receptor ECA2 se encuentra principalmente en las células de la cavidad nasal, los pulmones y el intestino. Pero también se ha demostrado que el virus puede llegar al cerebro a través de otra proteína, la neuropilina-1 (NRP1) (V'kovski et al., 2021). Una vez que las espigas del virus tocan una célula humana apropiada, el virus se adhiere a la célula y la cubierta membranosa del virus se fusiona con la membrana de la célula que está siendo

infectada (V'kovski et al., 2021). Esta fusión crea un poro por donde el virus introduce su cadena de ARN dentro de la célula. Una vez en el interior de la célula, el ARN del virus se procesa igual que si fuera del propio organismo, y se producen proteínas funcionales responsables de la replicación y la transcripción del virus. Por una parte, se producen ARNs que son traducidos en proteínas estructurales del virus y por otra se generan ARNs genómicos que serán empaquetados en los nuevos viriones que se van formando. Por último, cuando hay un gran número de nuevos virus dentro de la célula, el virus disuelve su envoltorio y se liberan al exterior de la célula pudiendo infectar otras células. Dentro de las teorías propuestas, se considera que el murciélago se ha sugerido como un anfitrión de SARS-CoV-2 y la ruta de transmisión de SARS-CoV-2 podría ser a través de anfitriones intermedios aún desconocidos, entre los que se ha mencionado el pangolín (V'kovski et al., 2021).

A partir de la infección por SARS-CoV-2, el sistema inmunitario de la persona infectada comienza a reaccionar de varias maneras y según la fase de la infección las respuestas son diferentes (Oliveira et al., 2020). Por un lado, se genera una respuesta inmune rápida a través del sistema del interferón (IFN), un sistema que permite bloquear la diseminación del virus, proteger los tejidos y promover el reclutamiento de células neutrófilos y linfocitos (Oliveira et al., 2020). Durante esta etapa de la infección, distintas respuestas celulares intentan combatir el virus, entre ellas los macrófagos que fagocitan el virus y las células "Natural Killer (NK), cuya función es eliminar las células (Oliveira et al., 2020). En una segunda fase de la infección se generan respuestas específicas contra el virus, como es la producción de anticuerpos frente al virus (a través de los linfocitos B, o la generación de linfocitos T, que identifican y destruyen las células infectadas con gran eficacia (Oliveira et al., 2020). Además de estas respuestas, se producen ciertas proteínas capaces de proteger en futuras infecciones denominadas anticuerpos (Oliveira et al., 2020). Los primeros anticuerpos en formarse son los del tipo IgM, que son más rápidos, pero menos potentes. Después se producen anticuerpos de tipo IgG, que son más potentes y específicos en la lucha contra la infección. Aunado a estas respuestas, se comienzan a formar anticuerpos que son proteínas capaces de

proteger en futuras infecciones (Oliveira et al., 2020). Lo anteriormente descrito es la respuesta inmunológica estándar. Si bien, en varios estudios se ha demostrado que algunos pacientes que presentan sintomatología grave por SARS-CoV-2 tienen una elevada concentración de moléculas citoquinas pro-inflamatorias (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, TNF), lo que se ha denominado ‘tormenta de citoquinas’ (Oliveira et al., 2020), la cual produce una retroalimentación en la producción de defensas, lo que acaba colapsando el sistema inmunitario. El aumento de estas citoquinas es responsable de una respuesta sistémica inflamatoria una situación clínica donde el paciente necesita tratamientos y ventilación mecánica por lo que generalmente se ingresan a terapia intensiva con una alta mortalidad (Oliveira et al., 2020).

### 1.5 Enfermedad por SARS-CoV2 (COVID-19)

La COVID-19 es una enfermedad causada por un virus altamente transmisible, el modo principal de transmisión de persona a persona es a través de gotitas de secreción de moco respiratorio y contacto directo. El virus se encuentra en las gotículas del paciente infectado que, al toser, hablar o estornudar llega a una persona (no infectada) la cual al entrar en contacto con las mucosas se activan los mecanismos de infección mencionados previamente (Habas et al., 2020b). En más del 80% de los casos de COVID-19, se presenta fiebre leve, tos seca que no necesitan tratamiento médico o sólo se prescribe tratamiento sintomático (Atzrodt et al., 2020a). Los casos graves han mostrado síntomas como disnea (dificultad para respirar) (44%), hipoxia (disminución de oxígeno en los tejidos corporales) en 50% de los pacientes y fiebre alta (14 %), ver tabla 1 y tabla 2 (Atzrodt et al., 2020a), (Molero et al., 2021).

**Tabla 1. Síntomas más frecuentes**

Sistémicos y respiratorios			Gastrointestinales
Fiebre	Ageusia, anosmia	Dolor de garganta	Diarrea
Tos seca	Cefalea	Escalofríos	Nauseas
Astenia	Disnea	Dolor torácico	Vómito
Mialgia	expectoración	rinorrea	Dolor abdominal

Referencia. Creación propia

**Tabla 2. Síntomas menos frecuentes relacionados con distintos órganos y sistemas**

Neurológicos	Cardiológicos	Oftalmológicos	Cutáneas
Alteración del nivel de conciencia	Arritmias	Ojo seco	Erupciones tipo rash
Accidente cerebrovascular	Fallo cardiaco	Visión borrosa	Erupciones urticarias
Ataxia	Daño miocárdico agudo	Sensación de cuerpo extraño	Lesiones vesiculosas similares a varicela
Epilepsia	Miocarditis	Congestión conjuntival	
Neuralgia			

Referencia. Creación propia

### 1.5.1 Infecciones asintomáticas

Las infecciones asintomáticas no presentan signos ni síntomas clínicos típicos, ni cambios anatómicos evidentes en estudios de imagen como la telerradiografía de tórax o la tomografía computarizada de tórax (TC) (Gao *et al.*, 2021). Existe evidencia que un menor nivel de ECA 2 y la capacidad de unión más débil con el SARS-CoV-2 es un factor importante para infecciones asintomáticas (Gao *et al.*, 2021). De igual forma, Gao postula que una respuesta inmune leve específica es causada por la invasión del SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos (Gao *et al.*, 2021). La identificación de personas infectadas asintomáticas sigue siendo un desafío para los sistemas de vigilancia epidemiológica (Malagón *et al.*, 2020), la detección basada en síntomas tiene utilidad, pero demuestra un enfoque inadecuado ya que la rápida propagación de COVID-19 en el mundo, es la clara evidencia de la transmisión del SARS-CoV-2 por parte de personas asintomáticas (Gandhi *et al.*, 2020).

### 1.5.2 Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo tienen un impacto potencial en la morbilidad de COVID-19 en adultos, algunos de ellos son la edad avanzada, el sexo masculino y la etnia, así como la presencia de enfermedades subyacentes, como las cardiovasculares, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Zhang *et al.*, 2022). En personas infectadas, los índices de laboratorio (biomarcadores) se asocian a mayor riesgo de COVID-19 grave (Zhang *et al.*, 2022).

### **1.5.2.1 Edad avanzada**

Las personas de 60 a 69 años a menudo tienen más comorbilidades. Además, las personas mayores de 70 años tienen una defensa inmune más débil contra las enfermedades infecciosas. Lo anterior sumado al estado pro-inflamatorio crónico del sistema inmunitario relacionado con el envejecimiento puede aumentar el daño tisular causado por infecciones en los ancianos. Además, los niveles altos de citocinas proinflamatorias en adultos mayores se asocian con mayores complicaciones post-COVID-19 (Zhang et al., 2022).

### **1.5.2.2 Sexo**

Existe evidencia que los hombres tienen mayor predisposición a la infección por SARS-CoV-2 en comparación con las mujeres, las hormonas y su efecto en los procesos inflamatorios se han vinculado a las diferencias en los niveles de receptores celulares (enzima convertidora de angiotensina, ACE2) y las moléculas que facilitan la entrada del SARS-CoV-2 a través de la fusión de membrana de virus y células (transmembrana proteasa serina 2, TMPRSS2) (Zhang et al., 2022).

### **1.5.2.3 Comorbilidades**

La "comorbilidad", también conocida como "morbilidad asociada", es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

Estudios como el de Zhang y col. han evidenciado que personas con enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, EPOC, cáncer, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad renal crónica tienen más riesgo de presentar COVID-19 grave (Zhang et al., 2022). A partir de lo anterior, se ha postulado que, la COVID-19 exacerba los daños a órganos como el hígado, los riñones, el corazón y otros; y que las comorbilidades preexistentes en estos pacientes contribuyen a la severidad de la COVID-19 teniendo resultados graves y fatales. (Zhang et al., 2022).

#### **1.5.2.4 Índices de laboratorio**

Las características de la infección grave por COVID-19 incluyen el síndrome hiperinflamatorio, la tormenta de citoquinas, el SDRA y el daño pulmonar, cardíaco y/o renal. Los metaanálisis de múltiples estudios han mostrado correlaciones significativas entre varios factores de laboratorio y la gravedad y mortalidad de la COVID-19. Algunos de estos factores son el recuento de células sanguíneas (leucocitos y neutrófilos), la relación entre neutrófilos y disminución de los recuentos de linfocitos y eosinófilos. Asimismo, el aumento en el nivel de parámetros bioquímicos como lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva (CRP), procalcitonina se asocian con la presencia de COVID-19 grave (Zhang et al., 2022).

#### **1.5.3 Diagnóstico de COVID-19**

La sospecha clínica se basa en la definición de caso y que cumpla con alguno de los siguientes criterios (Criollo et al., 2020):

**1.5.3.1 Alternativa A:** Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad y en los 14 días previos al inicio de los síntomas cumple cualquiera de los siguientes criterios (Criollo et al., 2020) :

1. Historia de viaje a áreas con evidencia de transmisión comunitaria.
2. Historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.

**1.5.3.2 Alternativa B:** Cualquier persona atendida en urgencia hospitalaria o que se encuentre hospitalizada, y presente signos y síntomas de infección respiratoria aguda de vías bajas y uno de los siguientes hallazgos radiológicos (Criollo et al., 2020):

- a) Infiltrados bilaterales con patrón intersticial o en vidrio deslustrado o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
- b) Infiltrado unilateral multilobar con sospecha de etiología viral.

El diagnóstico definitivo se realiza por determinación de PCR a partir de exudados de tracto respiratorio superior (nasofaríngeo u orofaríngeo) o inferior (lavado broncoalveolar, esputo y/o aspirado endotraqueal) (Criollo et al., 2020)

## **2.0 Tratamiento para COVID-19**

Durante el desarrollo de la pandemia, en todo el mundo, se iniciaron ensayos clínicos para encontrar un tratamiento eficaz contra la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento, los datos obtenidos son en su mayoría parciales o preliminares, y muchos de ellos se basan en pruebas *in vitro*. Algunos estudios han arrojado resultados contradictorios en cuanto a la eficacia de los distintos fármacos utilizados (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios s/f). El abordaje médico para tratar la enfermedad se determinó en función de la sintomatología del paciente. Aquellos con síntomas leves recibieron tratamiento sintomático en casa, utilizando por ejemplo paracetamol. Por otro lado, los pacientes con síntomas moderados a severos, se enfocó en mantener la estabilidad respiratoria y hemodinámica, además de disminuir la inflamación (Gobierno de México 2020). Uno de los primeros estudios publicados reveló la asociación entre la gravedad de los pacientes y la carga viral elevada, además que los pacientes graves presentaban una respuesta inflamatoria sistémica con formación de microtrombos. A partir de esto, el tratamiento se enfocó en resolver la replicación viral, la respuesta inflamatoria y la formación de trombos, sugiriendo el uso de antivirales, antiinflamatorios y antitrombóticos para abordar cada uno de estos aspectos de la enfermedad. Posteriormente se optó por el uso compasivo de medicamentos como la ivermectina, azitromicina, montelukas, retrovirales y todo tipo de inmunomoduladores (Díaz et al., 2021).

El uso compasivo de medicamentos se refiere a la incorporación de terapias farmacológicas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas. Lo anterior, debido a que la evaluación de la seguridad y eficacia de los fármacos toma varias décadas. En el caso de las terapias utilizadas contra SARS-CoV-2 estas fueron identificadas a partir de su uso previo para tratar el MERS y el SARS CoV-1. (Majumder et al., 2021b).

A la fecha se han registrado 447 ensayos clínicos para evaluar nuevas modalidades terapéuticas, antivirales (*lopinavir/ritonavir/ribavirina*), antipalúdicos (hidroxicloroquina) y fármacos antiinflamatorios para tratar la infección por SARS-CoV-2. Además, 143 productos biológicos se encuentran en diferentes etapas de ensayos clínicos (Malik et al. 2020). Adicionalmente, a estos ensayos clínicos de fármacos de uso compasivo, hay varios fármacos candidatos en varias etapas de ensayos clínicos para el tratamiento de COVID-19. A finales de septiembre de 2020, 322 de un total de 409 candidatos a fármacos se prueban en ensayos en humanos, 119 de ellos entraron en la fase III y 46 fase IV (Majumder et al., 2021b). Tomando la reutilización como estrategia primaria, muchos ensayos controlados aleatorios de fármacos conocidos están en curso en pacientes con COVID-19 (Bauchner et al., 2020), por ejemplo: duvelisinib, infliximab, aprepitan, colchicina, casirivimab e imdevimab, remdesivir y favipravir, brilacidina, plitidepsina, panrevelumab, rivaroxabán, acalabrutinib. Los propósitos de estos ensayos clínicos de COVID-19 son: 1) La prevención de la entrada de virus en las células huésped y supresión de varios pasos en la replicación del virus dentro de las células (Majumder et al., 2021b). 2) La replicación del coronavirus que a diferencia de los bloqueadores del receptor ECA 2, la mayor parte de los medicamentos anti-COVID-19 de uso compasivo no interactúan con la entrada viral a las células huésped (Majumder et al., 2021b).

En México, con el objetivo de regular los múltiples esquemas de tratamiento utilizados para tratar la enfermedad, la Secretaría de Salud emitió una guía que incluía información relevante sobre la eficacia de los tratamientos antiinflamatorios y antivirales contra el COVID-19. En la tabla 3 de la guía se presentan las opciones de tratamiento para pacientes con este padecimiento según el nivel de gravedad de la enfermedad. Asimismo, en la Tabla 4 se muestran los medicamentos que deben evitarse para el tratamiento de la enfermedad, dentro de los cuales destaca la azitromicina y la hidrocicloquina (Consenso interinstitucional s/f). En la tabla 5 los tratamientos que a la fecha se han recomendado y que sean usados exclusivamente en protocolos de investigación (Consenso interinstitucional s/f).

**Tabla 3. Medicamentos que se pueden usar contra la COVID-19**

Gravedad de la enfermedad	Características	Medicamentos y criterios de elegibilidad de los pacientes
Leve	Sin evidencia de neumonía o hipoxia, SpO <sub>2</sub> ≥ 94% al aire ambiente	Tratamiento sintomático
Moderada	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) sin signos de neumonía grave, incluida una SpO <sub>2</sub> ≥ 90% al aire ambiente	Heparina no fraccionada/enoxaparina Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes. Remdesivir Tocilizumab
Grave	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes: -Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto -Dificultad respiratoria grave -SpO <sub>2</sub> < 90% al aire ambiente	Heparina no fraccionada/enoxaparina. Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes Tocilizumab

Referencia. (Consenso interinstitucional s/f).

**Tabla 4. Medicamentos no recomendados para usar en el tratamiento de la COVID-19**

Tratamiento	Beneficios demostrados
Azitromicina (AI)	Ninguno
Dióxido de cloro (AIII)	Ninguno
Ciclosporina (AI)	Ninguno
Factor de transferencia (AIII)	Ninguno
Hidroxicloroquina (AI)	Ninguno
Lopinavir/ Ritonavir (AI)	Ninguno
Oseltamivir (AIII)	Ninguno

Referencia. (Consenso interinstitucional s/f).

**Tabla 5. Medicamentos recomendados para el tratamiento de la COVID-19 desde el ámbito de investigación**

Tratamiento	Beneficios demostrados
Colchicina	Tratamiento opcional. Disminución en riesgo de hospitalización y mortalidad. Beneficios demostrados en pacientes ambulatorios: Disminución de objetivo compuesto de mortalidad u hospitalización de 25% en pacientes confirmados con COVID-19, significativa. Disminución de la mortalidad en 55%, aunque no significativa. Disminución de la necesidad de ventilación mecánica en 52%, no significativa. Disminución en hospitalización de 22%, aunque no significativa. En pacientes con manejo ambulatorio, con inicio de terapia en menos de 24 horas del diagnóstico clínico, con al menos un factor de riesgo para complicaciones. Potencial incremento de TEP y diarrea.
Ácido acetilsalicílico	Disminución de 1 día en la duración de la hospitalización. 1% mayor probabilidad de ser dado de alta al día 28. 0.6% menos tuvieron un evento tromboembólico.
Baricitinib	Mortalidad, reducción riesgo relativo 38.2%, riesgo absoluto 5%.
Bamlanivimab/ etesevimab	Reducción absoluta del 5% y una reducción relativa del 70% en las hospitalizaciones o muertes por cualquier causa relacionada con la COVID-19 entre los participantes que recibieron Bamlanivimab / etesevimab en comparación con los que recibieron placebo.
Casirivimab/imdevimab	Hospitalizaciones o muertes. Reducción absoluta del 2.2% a 3,3% y una reducción del riesgo relativo del 70% a 71%.
Células madre mesenquimática	Ninguno.
Ivermectina	Ninguno con nivel de evidencia adecuado.
Plasma de personas convalecientes	Ninguno con nivel de evidencia adecuado.
Sotrovimab	Reducción absoluta del 6% y reducción relativa del 85% para hospitalización o muerte.
Vitamina D	Ninguno.

**Referencia.** (Consenso interinstitucional s/f).

## 2.1 Características farmacológicas de los fármacos que han sido empleados en el tratamiento para el COVID-19.

- La enoxaparina es un inhibidor de la proteasa serina, que forma un complejo que inactiva irreversiblemente el factor Xa, controlando la anticoagulación (Drugbank,2023).
- Corticosteroides se sabe que sus efectos a corto plazo son la disminución de la vasodilatación y la permeabilidad de los capilares, así como la disminución de la migración de leucocitos a los sitios de inflamación (Drugbank,2023).
- La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que inhibe la activación de las células T. Curiosamente, Ciclosporina también es un inmunomodulador de la respuesta inmune innata, que inhibe las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-12 y TNF $\alpha$  mientras promueve la antiinflamatoria IL-10. Además, la ciclosporina también ha mostrado actividad antiviral, inhibiendo *in vitro* la replicación de varios coronavirus, incluidos el SARS-CoV y el MERS-CoV (Gálvez et al., 2021).
- Lopinavir/ Ritonavir es un inhibidor de la proteasa con actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y está aprobado por la FDA para uso de emergencia contra SARS-COV2 (Drugbank,2023). Sin embargo, los resultados iniciales obtenidos de un ensayo aleatorizado con 199 pacientes con COVID-19 LPV/r 400/100 mg dos veces al día no mostraron una reducción significativa en las cargas virales y una diferencia estadísticamente no significativa, entre el grupo de tratamiento y la atención de apoyo estándar (Rohilla,2021). La variable principal de este estudio fue “tiempo hasta mejoría clínica”, que en ambos brazos fue 16 días, los autores concluyen que no se observó un efecto beneficioso del tratamiento con LPV/r por encima del tratamiento estándar.
- La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria declaró que seis vitaminas (D, A, C, folato, B6 y B12) y cuatro microelementos (Zn, Fe, Cu y Se) son esenciales para el funcionamiento normal del sistema inmunitario, un estudio reciente en pacientes con COVID-19 mostró que la mayoría de los pacientes

con dificultad respiratoria eran deficientes en vitaminas, mientras que la deficiencia de vitamina D y C son más comunes (Djordjevic et al.,2022).

- La cloroquina/ hidroxiclороquina el mecanismo de acción exacto se desconoce, pero se sabe que el aumento del pH en las endosomas impide que las partículas de virus (como el SARS-CoV y el SARS-CoV-2) utilicen su actividad para la fusión y la entrada en la célula (Vincent et al.,2005), sin embargo, el 15 de junio 2020, la FDA revocó la autorización del uso de emergencia debido a que los riesgos son mayores que los beneficios (FDA, 2020).
- Los mecanismos antiinflamatorios de la colchicina incluyen la inhibición de la polimerización de microtúbulos, del inflammasoma y de la liberación de citoquinas, en particular IL-1 $\beta$  y la IL-6 (Samaee et al.,2020).
- Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la IL-6 utilizado para tratar afecciones autoinmunes, es una citocina proinflamatoria producida por células que incluyen células T, células B, linfocitos, monocitos, fibroblastos (Xu et al.,2020).

## **2.2 Polifarmacia e interacciones medicamentosas en la COVID-19**

Dado que no existe ningún tratamiento definitivo para la COVID-19, la multiplicidad de medicamentos utilizados para tratar esta enfermedad se proporciona considerando la gravedad y sintomatología. Hecho que exacerba o potencializa los efectos adversos e interacciones medicamentosas (Ghasemi et al.,2022).

La polifarmacia facilita la aparición de interacciones medicamentosas cuyo resultado puede ser una reacción adversa o la pérdida de efecto terapéutico. La incidencia es difícil de determinar, pero se relaciona fundamentalmente con el número de fármacos administrados conjuntamente (5 o más) (Morales et al.,2006), Los adultos mayores y las personas con multimorbilidades preexistentes, son más vulnerables a la COVID-19, y a requerir hospitalización, ingreso a las unidades de cuidados intensivos o muerte relacionada con COVID-19. Adicionalmente, los adultos mayores son un grupo que comúnmente presenta polifarmacia. La doble amenaza de la infección por COVID-19 y la polifarmacia para

los grupos vulnerables es particularmente problemática porque se ha demostrado que la polifarmacia conduce a resultados de tratamiento subóptimos en varias enfermedades (Iloanusi et al.,2021). Asimismo, la polifarmacia está asociada con un aumento de los efectos secundarios adversos como la lesión renal aguda, el aumento de la gravedad y mortalidad por COVID-19 (Ghasemi et al. 2022).

### **2.3 Reacciones adversas a medicamentos empleados para el tratamiento de la COVID-19**

El uso de medicamentos seguros para tratar la COVID-19 es esencial para prevenir eventos adversos y facilitar la recuperación rápida, especialmente durante el ingreso no planificado y de emergencia en el hospital (Rahman et al. 2020).

De acuerdo con lo reportado por Orjuela y col., las notificaciones espontáneas recibidas por el Sistema Brasileño de Farmacovigilancia en 17 estados de ese país, entre marzo y agosto del año 2020, para los medicamentos hidroxiclороquina, azitromicina y cloroquina usados para el tratamiento de la COVID-19, encontraron que los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron alteraciones cardíacas (38,8%) (Orjuela et al., 2022).

Los eventos adversos vinculados al uso de medicación en el contexto de la COVID-19 representan retos para los sistemas de salud de los diferentes países de América Latina, ya que pueden alargar la estancia hospitalaria de un paciente con diagnóstico de COVID-19 y potenciar el riesgo de un posible colapso de la capacidad sanitaria (Orjuela et al., 2022). Algunos ejemplos de reacciones adversas asociadas a medicamentos utilizados en el manejo de la COVID-19 son (Orjuela et al., 2022):

**a) Lopinavir/ritonavir (LPV/r):** entre las reacciones adversas frecuentes hay que destacar la diarrea, náuseas, vómitos, alteraciones de la glucosa, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, ansiedad, cefalea, aumento tensión arterial, hepatitis, erupciones cutáneas, mialgias, pancreatitis, infección del tracto respiratorio superior, discrasias sanguíneas (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios s/f).

**b) Cloroquina/Hidroxicloroquina:** durante el tratamiento, son frecuentes los trastornos digestivos como náuseas, vómitos y diarrea. Puede producir trastornos oculares (reversibles tras interrumpir el tratamiento de forma temprana), trastornos neuropsiquiátricos, pérdida del apetito y de peso. Entre otras reacciones adversas descritas cabe destacar la hipoglucemia, discrasias sanguíneas, cefalea, sordera, acufenos, alteración de la función hepática y fotosensibilidad. El tratamiento podría exacerbar los cuadros de porfiria y miastenia gravis (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios s/f).

**c) Tocilizumab (TCZ):** las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Tocilizumab en monoterapia o en combinación fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios s/f).

**d) Ruxolitinib (RXT):** Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente fueron trombocitopenia, neutropenia y anemia. Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hematomas (21,3%), mareo (15,3%) y cefalea (14,0%). Los pacientes tratados con RXT han sufrido infecciones graves bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virales y otras infecciones oportunistas (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios s/f).

#### **2.4 Atención médica para los pacientes con COVID-19**

El sistema mexicano de salud está conformado por los sectores público y privado, estos prestan servicios de salud a la población que reside en el territorio mexicano. De acuerdo con el artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, la protección de la salud es un derecho de todas y todos los mexicanos.

#### **2.4.1 Sistema mexicano de salud**

El sistema mexicano de salud consta de tres componentes principales que operan en paralelo: 1) Esquemas de seguro social basados en el empleo, 2) Servicios de asistencia pública para los no asegurados, y 3) Un sector privado compuesto por proveedores de servicios y aseguradores desvinculados del sector público, así como de fabricantes y distribuidores de dispositivos médicos y de productos farmacéuticos (Secretaría de Salud 2020).

#### **2.4.2 Sector público**

Entre todas las instituciones del sector salud, las dependencias civiles y militares, se tuvieron:

- 49,083 camas hospitalarias
- 2,446 camas de urgencias
- 5,523 ventiladores mecánicos
- 9,090 monitores

#### **2.4.3 Sector privado**

Para hacer frente a la pandemia COVID-19, el sector salud suscribió convenio con hospitales privados. Entre los hospitales participantes se encontraron:

- Centro Médico ABC Campus Observatorio
- Los hospitales Ángeles
- Grupo Dalinde/San Ángel Inn
- Beneficencia Española
- *Christus* Muguerza
- MAC
- San Javier
- Star Médica
- Médica Sur Clínica del Noroeste
- CEMAIN
- D'María y Ginequito

Los datos tanto del sector público como del sector privado a nivel nacional incluyeron un total de:

- 33,119 unidades médicas de salud
- 121,435 camas de hospitalización
- 82,892 consultorios
- 37,596 médicos generales
- 112,042 enfermeros

Por lo tanto, los esfuerzos del sector privado de salud representaron una muestra por sumarse a la estrategia del sistema de salud, para contener y mitigar la pandemia de COVID-19, por lo que las unidades médicas de estas agrupaciones mantuvieron la atención a sus pacientes con esa enfermedad (Secretaría de salud 2020).

Debido a lo anterior, es importante analizar el impacto de los esquemas farmacológicos respecto a la mejoría clínica, estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con COVID-19 en *Christus* Muguerza Hospital Betania durante el periodo de marzo 2020 a mayo 2021 es de especial relevancia.

### **3.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS**

#### **3.1 Pregunta de investigación**

¿Qué esquema farmacológico administrado en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el *Christus* Muguerza Hospital Betania, entre marzo del 2020 y mayo del 2021, tuvo un efecto positivo significativo sobre mejoría clínica, días de estancia hospitalaria y mortalidad?

#### **3.2 OBJETIVOS**

##### **3.2.1 Objetivo General**

Identificar el esquema farmacológico que tuvo un efecto positivo significativo (mejoría clínica, estancia hospitalaria y mortalidad), administrado a pacientes diagnosticados con COVID-19 en *Christus* Muguerza Hospital Betania durante el periodo de marzo del 2020 a mayo del 2021.

### **3.2.2 Objetivos particulares**

- a) Identificar los distintos esquemas terapéuticos administrados en los pacientes diagnosticados con COVID-19 atendidos en el *Christus Muguerza Hospital Betania* durante el periodo de marzo 2020 a mayo 2021, mediante la base de datos que posee la institución.
- b) Analizar las combinaciones y posología de los fármacos administrados de acuerdo con lo reportado en la literatura.
- c) Estimar la asociación entre los esquemas terapéuticos administrados y mejoría clínica, días de estancia hospitalaria y defunción.

## **4.0 METODOLOGÍA**

### **4.1 MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **4.1.1 Diseño del estudio**

Se realizó el análisis de una base de datos procedente de una serie de casos diagnosticados por PCR con Covid-19, reclutados en el *Christus Muguerza Hospital Betania* en el periodo comprendido de marzo del 2020 a mayo del 2021.

#### **4.1.2 Lugar de estudio**

El sitio de estudio fue el *Christus Muguerza Hospital Betania* en Puebla.

#### **4.1.3 Muestra de estudio**

Inicialmente 325 pacientes con sospecha de COVID-19 que asistieron al *Christus Muguerza Hospital Betania* durante el periodo de marzo 2020 a mayo 2021 fueron considerados, después de aplicar los criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

##### **I. Criterios de inclusión:**

- Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años que se hospitalizaron con diagnóstico de COVID-19 moderado y severo.
- Pacientes con expedientes completos.

##### **II. Criterios de exclusión:**

- Pacientes embarazadas

##### **III. Criterios de eliminación:**

- Pacientes trasladados a otro hospital

Un total de 109 pacientes fueron los que conformaron la muestra de estudio.

#### **4.2 Información de base de datos**

La información que se recopiló en la base de datos sobre los sujetos de estudio se obtuvo de los expedientes clínicos del *Christus Muguerza Hospital Betania*. Las variables recopiladas incluyeron características demográficas y clínicas del paciente, características de la enfermedad y características de la atención médica hospitalaria.

#### **4.3 Características sociodemográficas**

Las características sociodemográficas medidas fueron: edad, sexo, comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad), medicamentos para COVID-19, fecha de ingreso y egreso.

#### **4.4 Seguimiento de los pacientes con el padecimiento**

El seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue desde el ingreso hospitalario y hasta el alta hospitalaria. Durante el seguimiento se recabó días de estancia hospitalaria, mejoría clínica e información sobre mortalidad. La información se recabó de los expedientes clínicos.

#### **4.5 Variables en el estudio**

La importancia de las variables que se consideraron para este estudio está respaldada por el papel que desempeñan en las manifestaciones clínicas y más graves de COVID-19, midiendo el estado basal de las mismas (proteína C reactiva, ferritina como indicadores de gravedad de COVID-19), lo cual ayudó a conocer su desarrollo. Se clasificaron las variables como: variables de desenlace, variables sociodemográficas, variables clínicas y otras variables.

En la tabla 6 se muestran las variables desenlace. En la tabla 7 las variables sociodemográficas, y en la tabla 8 las variables clínicas proporcionadas por el hospital, asimismo, aquellas que se colectaron desde expedientes clínicos.

**Tabla 6. Descripción de variables desenlace**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición
Mortalidad	Número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado periodo	Total, de defunciones por COVID-19 entre el total de la población en estudio (109 pacientes)	Cualitativa	Nominal Dicotómica 0= No 1= Si
Mejoría clínica	Estado de salud en el momento del alta hospitalaria. Se considera alta clínica cuando se cumplan los criterios clínicos <sup>1</sup>	Cuando el paciente sea dado de alta por mejoría clínica	Cualitativa	Nominal politómica 0= Defunción 1= Alta por mejoría 2= Ingreso a UCI
Estancia hospitalaria	Tiempo desde que un paciente ingresa en el hospital, hasta que recibe el alta hospitalaria por mejoría clínica	Número de días que permanecen los pacientes internados en el hospital por diagnóstico COVID-19, hasta su alta por mejoría clínica	Continua	Numérica (Días)

Referencia: WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf.

Fuente de información: Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico en el área de bioestadística para recopilación de la información.

**Tabla 7. Descripción de variables sociodemográficas**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo a la fecha del estudio, expresada en años	Cuantitativa	Numérica Continua (años)
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	0= Hombre 1= Mujer	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Comorbilidades	Es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Las que indicaron los pacientes al ingreso hospitalario	Cualitativa	Nominal politómica 0= Ninguna 1= una 2= dos o más
Polifarmacia	Es el uso de cinco o más medicamentos	cinco o más medicamentos	Cualitativa	Nominal Dicotómica 0 = No 1 = Sí

Referencia: (Sancho et al; 2021), (Lineamiento\_Clinico\_COVID-19\_CCINSHAE\_14022020.pdf).

<sup>1</sup> Alta clínica desde atención primaria, cuando se cumplan estos tres criterios clínicos:

- Tras 14 días desde el inicio de los síntomas, puesto que se sobrepase el periodo crítico de la enfermedad
- Al menos tres días afebril
- Clara mejoría de la clínica respiratoria: ausencia de disnea y de taquipnea (<22 rpm) y saturación de O<sub>2</sub> basal adecuada a las características del paciente.

**Tabla 8. Descripción de variables clínicas y farmacológicas**

Variables clínicas				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición
Proteína C reactiva	La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular	La determinación de PCR se realiza en suero o plasma por métodos inmunoquímico. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección grave: 10.0 y 40.0 mg/L:</li> <li>• Infección bacteriana: &gt;40.0 mg/L</li> <li>• Septicemia: &gt;200.0 mg/L</li> </ul>	Continua	Numérica
Ferritina	La ferritina es un mediador clave de la desregulación inmune, especialmente bajo hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos que contribuyen a la tormenta de citoquinas	Determinación en sangre  Mas de 500 ng/m señal de mal pronóstico	Continua	Numérica
IL-6	Son una familia de proteínas de 7 a 10kDa que intervienen a todos los niveles en la homeostasis del sistema inmune. Puede servir como indicador de mal pronóstico	Determinación en sangre  Más de 10mg/L señal de mal pronóstico	Continua	Numérica
Variables farmacológicas				
Antibióticos	Los antibióticos son medicamentos baratos y comunes que se utilizan para tratar las infecciones bacterianas. Sin embargo, estudios de laboratorio recientes han determinado que algunos antibióticos ralentizan la reproducción de algunos virus, incluido el SARS-CoV-2, el virus que causa la covid-19	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Corticosteroides	Los corticoides o corticoesteroides son un tipo de las hormonas denominadas esteroides, que se producen en las glándulas suprarrenales. Sus formas sintéticas o semisintéticas se usan por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor en el tratamiento de diferentes patologías: enfermedades respiratorias, oftalmológicas, respiratorias, reumáticas, etc., así como en el trasplante de órganos para evitar el rechazo	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Antiplaquetarios	Los antiplaquetarios son un grupo de medicamentos que evitan que unas células sanguíneas denominadas «plaquetas» se aglutinen y formen un coágulo sanguíneo	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Vasopresores	Los vasopresores son fármacos potentes utilizados para incrementar las presiones arteriales general y media por vasoconstricción; lo anterior aumenta la resistencia vascular sistémica.	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Antiinflamatorios	Su finalidad es desinflamar y en consecuencia alivian los dolores producidos por la inflamación	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Antivirales	Los antivirales son una clase de medicamentos utilizados para tratar el virus. Los virus no pueden reproducirse por sí mismos, por lo que para sobrevivir buscan células sanas en el cuerpo humano y las utilizan para hacer 'copias' de sí mismos. Los	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica

	antivirales interrumpen este proceso al evitar que los virus ingresen a las células sanas, se multipliquen o escapen de las células infectadas			
Antiparasitarios	Son los que se usan para tratar las parasitosis. Las parasitosis son enfermedades infecciosas producidas por unos seres vivos, los parásitos. Se pueden encontrar en el aparato digestivo humano	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Inmunomoduladores	Son un grupo de medicamentos que tienen principalmente como blanco a las vías que tratan el mieloma múltiple y algunos otros tipos de cáncer. Estos medicamentos actúan de muchas maneras, incluyendo su acción directa en el sistema inmunitario al disminuir algunas proteínas y aumentar otras	0= No 1= Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica

Referencia: (Scholar google 2023); (Christus Muguerza 2022). La Definición operacional de variables clínicas: Se obtuvo al revisar el expediente clínico.

#### 4.6 Procedimiento para el diseño estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 28.0. El diseño del estudio estadístico se realizó considerando los siguientes puntos:

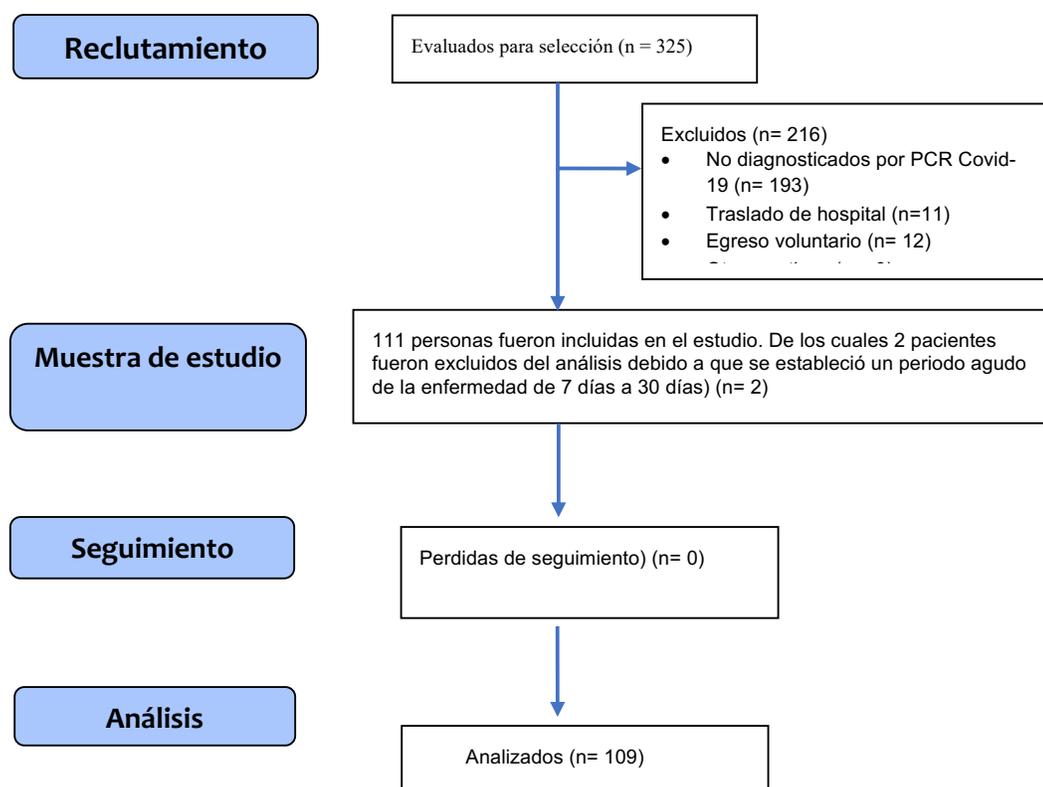
- Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio.
- Se realizó la prueba de Kolmogorow-Smirnov para determinar la distribución de los datos.
- Para las variables cuantitativas con distribución normal se calculó media  $\pm$  desviación estándar (DE). Para las variables cuantitativas sin distribución normal se calculó mediana y rango intercuartil (RIQ).
- Las variables cualitativas se resumieron por frecuencias y porcentajes.
- Para poder evaluar el efecto de la polifarmacia en la muestra de estudio se consideró el número de medicamentos prescritos por paciente y se generó la variable "Polifarmacia": 0 = 4 o menos medicamentos prescritos = No; 1 = 5 o más medicamentos prescritos = Sí.
- Se realizó Kaplan Meier para el análisis de supervivencia
- Se realizó análisis bivariado de los factores asociados a días de estancia hospitalaria, mejoría clínica y a la mortalidad.
- Se compararon grupos independientes utilizando la prueba U-Mann-Whitney
- Para variables categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrada de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.005$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio

De los pacientes que acudieron a solicitar atención médica en el Hospital Betania *Christus* Mugerza por sospecha de infección por SARS-CoV-2 durante el periodo de marzo 2020 a mayo 2021, fueron elegibles 325 pacientes para este estudio.

De esta muestra de pacientes se descartaron 216 debido a que no fueron ingresados con diagnóstico de COVID-19 por prueba de RT-PCR, tuvieron egreso voluntario o fueron trasladados a otro hospital. Finalmente, un total de 109 personas conformaron la muestra de estudio, Ver Fig. 1



*Figura 1.0 Diagrama de flujo de CONSORT del estudio*

En el Cuadro 1 se observan las variables sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio. La mediana de edad de los participantes fue de 49 años [IQR: 40-61].

El 66.1% de los participantes fueron hombres y el 33.9% mujeres. Dentro de las comorbilidades observadas, las más prevalentes fueron diabetes (12.8%) e hipertensión arterial sistémica (11.9%). El 12.8% de los participantes presentó ambas comorbilidades, mientras que el 62.4% no presentó ninguna.

Dentro de los biomarcadores que se consideraron relevantes para conocer el estado basal de los pacientes destacaron la Interleucina-6 (IL-6) con una mediana de 45.60 pg /mL (IQR:12.90-71.50), Dímero D 0.47 µg/ mL (0.25 - 1.11), ferritina 884.05 ng/m mL (570.35 - 1642), PCR 79.18 mg/m mL (23.26 -148.89), deshidrogenasa láctica DHL 392.0 U/L [255.5 - 547.5] y finalmente la procalcitonina (PCT) 0.12 n/ mL (0.06-0.31).

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 13 días (IQR: 9.5-17.5). Mientras que la mortalidad fue de 17.4%. El 82.6% de la muestra de estudio tuvo una evolución clínica como *alta hospitalaria*, mientras que el 9.2% ingreso a unidad de *cuidados intensivos* (UCI) y 17.4% de *defunciones*. Finalmente, el nivel de polifarmacia que se presentó en la población de estudio fue de 34.9 %.

**Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de los sujetos incluidos en el estudio**

Variables	Población de estudio (n= 109)
<b>Edad (años)**</b>	49 [40-61]
<b>Sexo*</b>	
Mujer	(37) 33.9
Hombre	(72) 66.1
<b>Comorbilidades*</b>	
Ninguna	(68) 62.4
Diabetes (DM)	(14) 12.8
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	(13) 11.9
DM e HAS	(14) 12.8
<b>Biomarcadores**</b>	
IL-6 (pg/mL)	45.60[12.90-71.50]
Dímero D (mcg/ml)	0.47 [0.25-1.11]
Ferritina (ng/ml)	884.05 [570.35-1642]
PCR (mg/ml)	79.18 [23.26-148.89]
DHL (U/L)	392.0 [255.5-547.5]
PCT (ng/ml)	0.12 [0.06-0.31]
<b>Días de estancia hospitalaria (días)**</b>	13 [9.5-17.5]
<b>Mortalidad*</b>	
Defunción	(19)17.4
No defunción	(90) 82.6
<b>Evolución clínica*</b>	
Alta por mejoría clínica	(80) 73.4
Ingreso a UCI	(10) 9.2
Defunción	(19) 17.4
<b>Polifarmacia*</b>	
Si	(38) 34.9
No	(71) 65.1

Fuente: Expedientes clínicos del *Christus Muguerza Hospital Betania de Puebla*

PCR: Proteína C reactiva; DHL: Deshidrogenasa láctica; PCT: Procalcitonina; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

\*Todas las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes.

\*\*Las variables cuantitativas expresadas como mediana rango Inter cuartil [IQR].

## 5.2 Esquemas terapéuticos

En el Cuadro 2 se presentan las características del manejo farmacoterapéutico de los sujetos incluidos en el estudio. Entre el grupo de fármacos prescritos, se identificaron 13 grupos principales, dentro de los cuales destacaron los antitrombóticos con el 84.4% de los casos, siendo la enoxaparina el más prescrito. En cuanto a los corticosteroides, se administraron cuatro tipos diferentes: dexametasona (47.7%), metilprednisolona (33.3%), prednisolona (13.8%) e hidrocortisona (11). Por otra parte, el fármaco antiviral Lopinavir/Ritonavir tuvo una frecuencia de prescripción del (1.8%).

La vitamina C fue el antioxidante más recetado (33%), mientras que la vitamina D solo se administró al 4.6% de la muestra. La hidroxiclороquina fue el antipalúdico más recetado (17.4%), mientras que la colchicina un 22%. La ciclosporina, se administró al 17.5% de los pacientes, mientras que el tocilizumab, un fármaco antiinflamatorio, tuvo una periodicidad de prescripción del 9.2%. La ivermectina, un antiparasitario, se administró al 6.4% de los pacientes, y el ruxolitinib, un antineoplásico, tuvo una asiduidad del 5.5%.

El 91.7% de los pacientes recibieron un antibiótico. El meropenem fue el más recetado (33.9%), seguido de la azitromicina (27.5%), el fluconazol (25.6%), el moxifloxacino (20.1%), el imipenem/cilastatina (18.3%), la levofloxacina (17.4%), el linezolid (16.5%), la ceftriaxona (15.6%), la piperaciclina/tazobactam (12.9%), la teicoplanina (12.8%), la cefepima y la tigeciclina (10.1%), el metronidazol y el ertapenem (5.5%), la caspofungina (3.7%), la ceftazidima (2.8%), el voriconazol, la vancomicina y la claritromicina (1.8%), y la clindamicina, la amoxicilina y la cefotaxima (0.9%).

**Cuadro 2. Esquemas terapéuticos administrados a los pacientes tratados por COVID-19 en el Christus Muguerza Hospital Betania**

Grupo farmacológico	Tipo	Nombre	n (%) Tipo	n (%) Grupo
1	Antitrombóticos	Enoxaparina	91 (84.4)	91 (84.4)
2	Corticosteroides	Metilprednisolona	36 (33.3)	115 (112.3)
		Hidrocortisona	12 (11.0)	
		Prednisolona	15 (13.8)	
		Dexametasona	52 (47.7)	
3	Retrovirales	Lopinavir/ Ritonavir	2 (1.8)	2 (1.8)
4	Antioxidantes	Vitamina C	33 (30.3)	38 (34.9)
		Vitamina D	5 (4.6)	
5	Antipalúdicos	Hidroxicloroquina	19 (17.4)	19 (17.4)
6	Anticuerpos monoclonales	Tocilizumab	10 (9.2)	10 (9.2)
7	Antiparasitarios	Ivermectina	7 (6.4)	7 (6.4)
8	Alcaloides	Colchicina	24 (22)	24 (22)
9	Hormonas	melatonina	7 (6.4)	7 (6.4)
10	Inmunosupresores	Ciclosporina	19 (17.5)	19 (17.5)
11	Antineoplásicos	Ruxolitinib	6 (5.5)	6 (5.5)
12	Macrólidos de 14 átomos	Azitromicina	30 (27.5)	30 (27.5)
	Macrólidos de 15 átomos	Clarithromicina	2 (1.8)	2 (1.8)
	Carbapenemes	Imipenem/ Cilastatina IV	20 (18.3)	63 (115.4)
		Meropenem IV	37 (33.9)	
		Ertapenem	6 (5.5)	
	Glucopéptidos	Vancomicina	2 (1.8)	33 (30.2)
		Teicoplanina	14 (12.8)	
		Ceftriaxona	17(15.6)	
	Cefalosporina 3ra generación	Cefotaxima	1(0.9)	15 (13.8)
		Ceftazidima	3 (2.8)	
	Cefalosporina 4ta generación	Cefepima	11 (10.1)	
	Penicilinas	Amoxicilina	1(0.9)	15 (13.8)
		Piperacilina/tazobactam	14(12.9)	
	Quinolonas	Moxifloxacino	22(20.1)	41 (37.4)
		Levofloxacina	19(17.4)	
	Glicilciclinas	Tigeciclina	11(10.1)	11(10.1)
Oxazolidinonas	Linezolid	18(16.5)	18(16.5)	
Nitroimidazoles	Metronidazol	6(5.5)	6(5.5)	
Lincosamidas	Clindamicina	1 (0.9)	1 (0.9)	
13	Antifúngicos	Caspofungina	4(3.7)	34 (31.1)
		Voriconazol	2(1.8)	
		Fluconazol	28(25.6)	

Fuente: Expedientes clínicos del Christus Muguerza Hospital Betania de Puebla

### **5.3 Combinaciones y posología de los fármacos administrados de acuerdo con lo reportado en la literatura**

En el Cuadro 3 se describe la posología de los medicamentos prescritos y las dosis recibidas por los pacientes tratados por COVID-19 en el *Christus Muguerza Hospital Betania*. La enoxaparina fue administrada a diferentes dosis (20mg, 40mg, 60mg, 80mg y 100mg cada 12 o 24 horas), siendo el más frecuente 60 mg/12 horas (n= 42), seguida de 40 mg/24 horas (n=37). Para metilprednisolona la dosis más frecuente fue 40 mg/24 horas y 20 mg/24 horas (n= 14 y n= 13, respectivamente). La hidrocortisona la dosis administrada más frecuente fue: 100mg / 24h (n=6). La prednisolona fue administrada a dosis de: 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 mg al día, siendo la más frecuente 20mg/24horas (n= 9). En el caso de la dexametasona la administración 4 mg/24 horas fue la de mayor frecuencia (n= 32). La vitamina C se administró a dosis de 1g/24horas con una frecuencia de n=25. La frecuencia de la hidroxicloloroquina fue de n=19 a dosis de 400 mg/24 horas. La colchicina se administró a dosis de 0.5mg -1 g /24h con una frecuencia n= 24. La ciclosporina con una dosis de 100mg/24horas con una frecuencia de n= 19. La azitromicina con dosis de 500mg/24horas tuvo una frecuencia de n= 30. Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) tuvo una frecuencia de n= 20. Meropenem 1g/8horas tuvo una frecuencia n= 37. Teicoplanina a dosis de 400mg/12 horas con frecuencia n= 14. Ceftriaxona con dosis de 1g/12horas tuvo una frecuencia de n= 17. Fluconazol 200 mg/12 horas tuvo una frecuencia de n= 20). Moxifloxacino con una dosis de 40 mg/24 horas tuvo una frecuencia de n=22. Levofloxacino con una dosis de 750 mg/24 horas tuvo una frecuencia de n= 19. Linezolid con una dosis de 600 mg/12 horas tuvo una frecuencia de n= 18.

**Cuadro 3. Posología y dosis de los diferentes tratamientos administrados**

Nombre	Posología <sup>2</sup>	Régimen de dosificación prescrito	n=
<b>Enoxaparina</b>	20 mg/24 h 40mg/24h	20 mg/12 h	1
		20mg/24h	3
		40mg/24h	37
		40mg/12h	2
		60mg/12h	42
		60mg/24h	2
		80mg/12h	3
		100mg/24	1
<b>Metilprednisolona</b>	Choque séptico refractario 200 mg /24h administrada en infusión o en dosis intermitentes	20mg/24h	13
		40mg/24h	14
		60mg/24h	5
		80mg/24h	1
		100mg/24h	2
		125mg/24h	1
<b>Hidrocortisona</b>	200 mg por día administrada como infusión o dosis intermitentes.	100mg/8h	1
		100mg/12h	4
		100mg/24h	6
		200mg/24h	1
<b>Prednisolona</b>	10-20mg/día, dosis de mantenimiento 2.5-15mg al día. En caso necesario aumentar dosis	20mg/24h	9
		25mg/24h	2
		40mg/24h	2
		50mg/24h	2
<b>Dexametasona</b>	0.5mg- 10mg /24h	4mg/24h	32
		6mg/24h	8
		8mg/24h	8
		8mg/12h	4
<b>Lopinavir/ Ritonavir</b>	800/200mg, 400/100mg, 200/50mg	400mg/100mg / 12hr	2
<b>Vitamina C</b>	1g /día	1g/24h	25
		3g/24h	4
		5g/24h	4

<sup>2</sup> Dosis que debe administrarse al paciente en cada toma diariamente

**Cuadro 3. Posología y dosis de los diferentes tratamientos administrados**  
**continuación**

Nombre	Posología <sup>3</sup>	Régimen de dosificación prescrito	n=
<b>Vitamina D</b>	600UI para la población entre 1 y 70 años 800 UI para la población de 71 o más años Nivel máximo de ingesta de 4000 UI/día.	600UI	5
<b>Hidroxicloroquina</b>	400 mg dos veces al día	400mg/24h	19
<b>Tocilizumab</b>	La dosis recomendada es de 4mg/kg	no indica la concentración	10
<b>Ivermectina</b>	41-60 kg 1 1/2 tabletas, 61-80 kg 2 tabletas	6mg /24h	7
<b>Colchicina</b>	0.5mg a 1g /24h	0.5mg -1 g /24h	24
<b>Melatonina</b>	2mg al día	3, 5,10 mg /24h	7
<b>Ciclosporina</b>	5mg/kg/día	100mg /24,12,8h	19
<b>Ruxolitinib</b>	15 mg /12h	15mg/ 12h	6
<b>Azitromicina</b>	500mg al día durante 3 días consecutivos	500,250mg/24, 12h	30
<b>Claritromicina</b>	Infección severa:500 mg/12 h	500mg/12h	2
<b>Imipenem/ Cilastatina IV</b>	500/500 mg/6 h	500/500mg/8h	20
<b>Meropenem IV</b>	500 mg o 1 g/8 h	1g/8h	37
<b>Ertapenem</b>	1 g cada 24 horas	1g/24h	6
<b>Vancomicina</b>	15 mg/kg de peso corporal/día	no indica la concentración	2
<b>Teicoplanina</b>	400 mg cada 12 horas por 4 días	400mg /12h	14
<b>Ceftriaxona</b>	1 a 2 g cada 12 horas, sin exceder de 4 g/día	1g /12h	17
<b>Cefotaxima</b>	1 a 2 g cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 12 g/día	no indica la concentración	1
<b>Ceftazidima</b>	1 g cada 8 a 12 horas, hasta 6 g/día	2g/8h	3
<b>Cefepima</b>	1-2g cada 8 a 12 horas, durante 7 a 10 días.	2gr/8h	11
<b>Amoxicilina</b>	500 a 1000 mg cada 8 horas	875mg/12h	1

<sup>3</sup> Dosis que debe administrarse al paciente en cada toma diariamente

**Cuadro 3. Posología y dosis de los diferentes tratamientos administrados**  
**continuación**

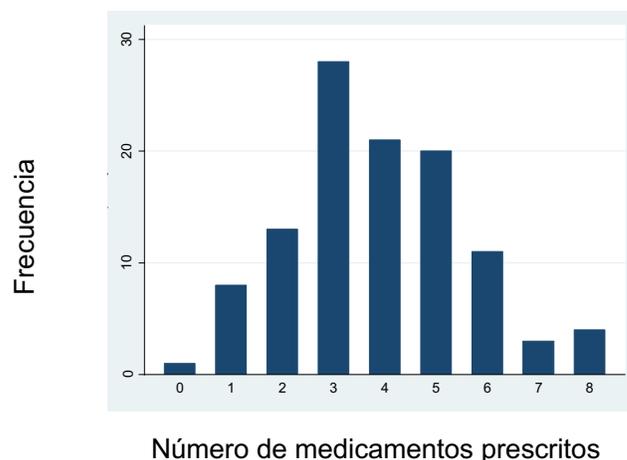
Nombre	Posología <sup>4</sup>	Régimen de dosificación prescrito	n=
<b>Caspofungina</b>	Dosis inicial de 70 mg el primer día seguida de 50 mg diarios	no indica la concentración	4
<b>Voriconazol</b>	400mg cada 24 horas; continuar con 200mg cada 12 horas	500mg/12h	2
<b>Fluconazol</b>	200 mg el primer día; subsecuente 100 mg/día por 1 a 2 semanas	200mg/12h	20
<b>Moxifloxacino</b>	400 mg cada 24 horas, durante 7 a 14 días	400mg/24h	22
<b>Levofloxacino</b>	500 mg 2 veces/día, 7-14 días	750mg/24hr	19
<b>Tigeciclina</b>	Dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas, durante 5 a 14 días.	50mg/12h	11
<b>Linezolid</b>	600 mg cada 12 horas, durante 10 a 28 días.	600mg/12h	18
<b>Metronidazol</b>	500 a 750 mg cada 8 horas por 10 días	500mg/12h	6
<b>Clindamicina</b>	600-1.800 mg/día en 2, 3 o 4 dosis Duración: 7 a 14 días.	600mg/8h	1
<b>Piperacilina/ tazobactam</b>	2.000/250-4.000/500 mg/6-8 h	4g/0.5g/8h	14

p.c: Peso corporal Fuente: Expedientes clínicos del *Christus* Muguerza Hospital Betania de Puebla

La gráfica 1 muestra la frecuencia de medicamentos prescritos en la muestra de estudio en donde destaca que 38 personas recibieron más de 5 tratamientos concomitantes, con base en lo anterior, se decidió abordar la perspectiva de análisis de las prescripciones desde la polifarmacia.

Al evaluar esta variable se encontró que medicamentos como enoxaparina, metilprednisolona, vitamina C, azitromicina, hidroxicloroquina, tocilizumab, dexametasona, Ivermectina, colchicina y vitamina D, fueron los medicamentos significativamente más prescritos entre las personas que fueron clasificadas con “polifarmacia”, ver Cuadro 4.

<sup>4</sup> Dosis que debe administrarse al paciente en cada toma diariamente



**Gráfica 1. Frecuencia y número de medicamentos prescritos**

**Cuadro 4. Medicamentos significativamente más prescritos entre quienes tenían polifarmacia**

Terapias	n = 109			p* Chi <sup>2</sup>
	Polifarmacia			
	No	Si		
<b>Enoxaparina</b>	No n= (%)	15 (21.1)	2(5.3)	0.030
	Sí n= (%)	56(78.9)	36 (94.7)	
<b>Metilprednisolona</b>	No n= (%)	57 (80.3)	16 (42.1)	<0.001
	Sí n= (%)	14 (19.7)	22 (57.9)	
<b>Azitromicina</b>	No n= (%)	57 (80.3)	22 (57.9)	0.013
	Sí n= (%)	14 (19.7)	16 (42.1)	
<b>Vitamina C</b>	No n= (%)	59 (83.1)	17 (44.7)	<0.001
	Sí n= (%)	12 (16.9)	21 (55.3)	
<b>Hidroxiclороquina</b>	No n= (%)	69 (90.1)	21 (86.8)	<0.001
	Sí n= (%)	2 (9.9)	17 (13.2)	
<b>Tocilizumab</b>	No n= (%)	68 (95.8)	31 (81.6)	0.014
	Sí n= (%)	3 (4.2)	7 (18.4)	
<b>Dexametasona</b>	No n= (%)	44 (62.0)	13 (34.2)	0.006
	Sí n= (%)	27 (38.0)	25 (65.8)	
<b>Ivermectina</b>	No n= (%)	70 (98.6)	32 (84.2)	0.004
	Sí n= (%)	1 (1.4)	6 (15.8)	
<b>Colchicina</b>	No n= (%)	65 (91.5)	20 (52.6)	< 0.001
	Sí n= (%)	6 (8.5)	18 (47.4)	
<b>Vitamina D</b>	No n= (%)	71 (100)	33 (86.8)	0.002
	Sí n= (%)	0 (0)	5 (13.2)	

Fuente: Expedientes clínicos del *Christus Muguerza* Hospital Betania de Puebla

#### 5.4 Uso concomitante de fármacos que se vincularían a una interacción de medicamentos

El cuadro 5 describe el uso concomitante de fármacos que de acuerdo con la literatura se vincularían a posibles interacciones importantes en la población de estudio.

El uso concomitante de dos fármacos como claritromicina e hidroxicloroquina son descritos en la literatura como potenciales de interacción importante, en el presente estudio se encontró una proporción de 7.3%. El uso concomitante de enoxaparina y ruxolitinib fue reportado en el 5.5% de los casos.

El cuadro 6 describe el uso concomitante de fármacos que se vincularían a interacciones moderadas en nuestra población de estudio.

El uso concomitante de Colchicina e hidroxicloroquina son descritos en la literatura como potenciales de interacción moderada, en el presente estudio se presentó en el 11% de los casos. Además, la administración de ciclosporina y dexametasona en forma conjunta estuvo presente en el 8.3 % de los casos.

**Cuadro 5. Interacciones medicamentosas importantes**

No.	Interacciones entre		%
			
1	Enoxaparina	Ruxolitinib	5.5
2	Claritromicina	Metilprednisolona	0.9
3	Claritromicina	Hidroxicloroquina	7.3
4	Hidroxicloroquina	Lopinavir/ritonavir	1.8
5	Colchicina	Ritonavir	1.8
7	Claritromicina	Colchicina	0.9
6	Ciclosporina	Claritromicina	0.9
8	Ciclosporina	Colchicina	3.7
9	Azitromicina	Colchicina	5.5

Fuente: Expedientes clínicos del *Christus* Muguerza Hospital Betania de Puebla

**Cuadro 6. Interacciones medicamentosas moderadas**

No.	Interacciones entre		%
			
1	Dexametasona	Ruxolitinib	4.6
2	Dexametasona	Lopinavir/ritonavir	1.8
3	Ciclosporina	Tocilizumab	1.8
4	Colchicina	Tocilizumab	1.8
5	Hidroxicloroquina	Tocilizumab	0.9
6	Ciclosporina	Ruxolitinib	0.9
7	Ceftazidima	Vancomicina	0.9
8	Azitromicina	Claritromicina	5.5
9	Ciclosporina	Prednizolona	4.6
10	Ceftriaxona	Ciclosporina	0.9
11	Ciclosporina	Hidrocortizona	2.8
12	Ciclosporina	Metilprednisolona	2.8
13	Claritromicina	Dexametasona	0.9
14	Ciclosporina	Hidroxicloroquina	0.9
15	Ciclosporina	Dexametasona	8.3
16	Colchicina	Hidroxicloroquina	11
17	Hidroxicloroquina	Lopinavir/ritonavir	1.8
18	Ciclosporina	Imipenem	2.8

Fuente: Expedientes clínicos del *Christus Mugerza* Hospital Betania de Puebla

## **5.5 Asociación entre los esquemas terapéuticos administrados y mortalidad aguda, días de estancia hospitalaria y evolución clínica**

### **5.5.1 Factores asociados a la mortalidad post-COVID-19**

El Cuadro 8 describe los factores asociados a la mortalidad, dentro de los cuales la edad fue significativamente mayor entre los que fallecieron en comparación con los que permanecieron vivos (61 años vs. 48 años). Por otro lado, el género no estuvo relacionado significativamente con la defunción, el género masculino presentó una mortalidad del 18.1%, mientras que las mujeres el 16.2% ( $p= 0.811$ ). Además, la presencia de comorbilidades no estuvo asociada significativamente con el desenlace de mortalidad ( $p= 0.137$ ). Los días de estancia hospitalaria presentaron

diferencia significativa ( $p=0.002$ ) 13 días para los que no murieron y 17 días para los que murieron. Finalmente, la polifarmacia no se asoció significativamente con la muerte post-COVID-19 ( $p= 0.208$ ).

**Cuadro 8. Análisis bivariado de mortalidad respecto a variables sociodemográficas y clínicas relevantes**

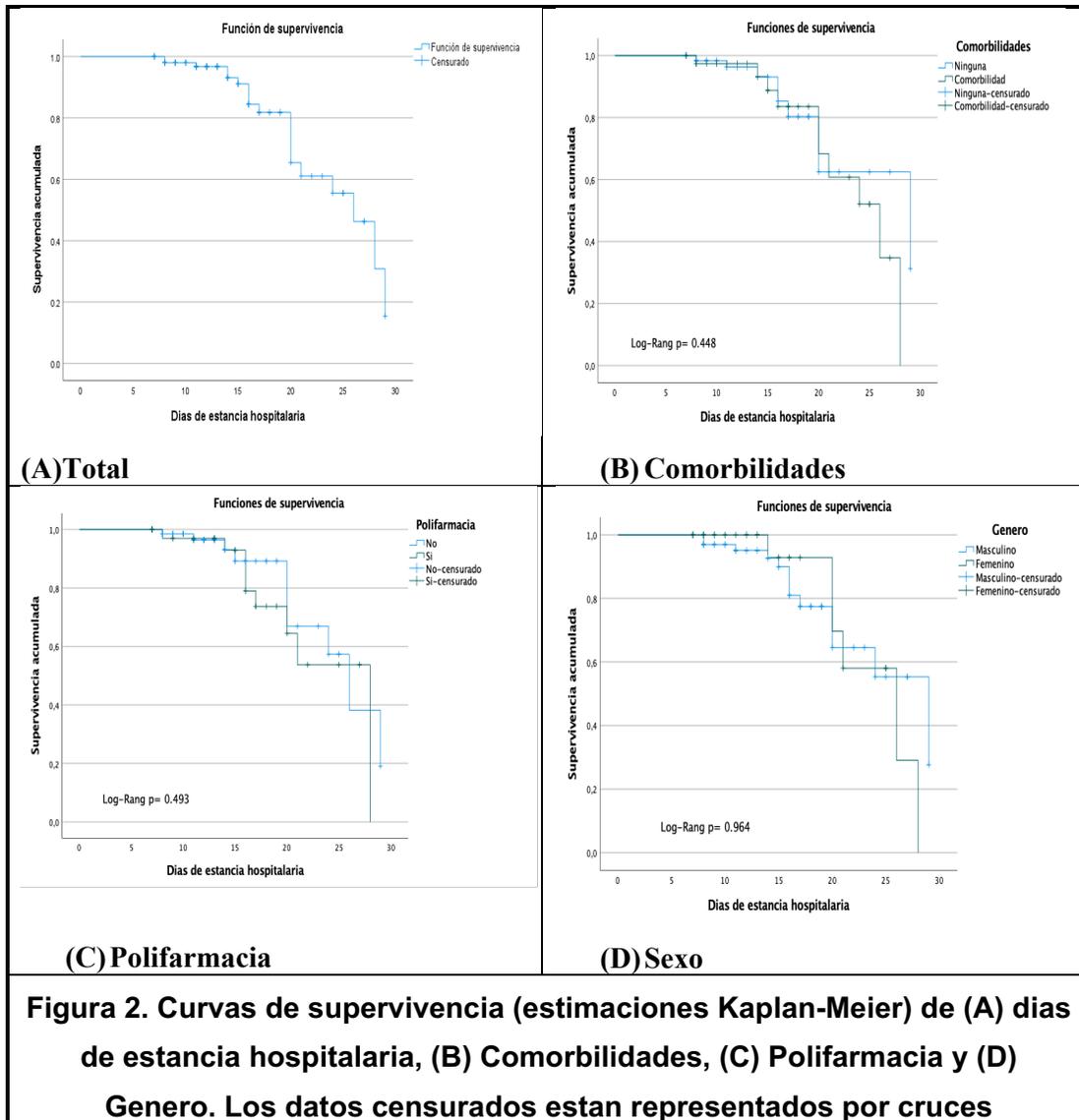
Variables	N = 109		p*Chi <sup>2</sup>	
	Mortalidad			
	No defunción	Defunción		
<b>Genero*</b>	Masculino n (%)	59 (81.9)	13 (18.1)	0.811
	Femenino n (%)	31 (83.8)	6 (16.2)	
<b>Comorbilidades*</b>	No n= (%)	59 (86.8)	9 (13.2)	0.137
	Si n= (%)	31 (75.6)	10 (24.4)	
<b>Polifarmacia*</b>	Si n (%)	29 (76)	9 (24)	0.208
	No n (%)	61 (86)	10 (14)	
<b>Edad</b>		48 [19-99]	61 [37-90]	0.004**
<b>Días de estancia hospitalaria</b>		13 [7-29]	17 [8-29]	0.002**

\*Pearson \*\* U-Mann-Whitney

### 5.5.2 Factores asociados a la supervivencia post-COVID-19

En la figura 2 se presentan las curvas de supervivencia de las personas diagnosticadas con COVID-19 considerando variables relevantes para el estudio (comorbilidades, polifarmacia, y género): El bloque A muestra la diferencia en el tiempo de supervivencia post-COVID-19 para toda la muestra de estudio, en la cual se evidencia una aceleración de las defunciones entre el día 12 y 25 de hospitalización. Además, el gráfico B compara el tiempo de supervivencia entre grupos de acuerdo con el número de comorbilidades, donde no se encontraron diferencias entre los grupos (los que refirieron comorbilidades y los que no) (log-rang  $p = 0.448$ ). El gráfico C muestra que el tiempo de supervivencia post-COVID-19 no fue diferente entre los pacientes que presentaron polifarmacia y los que no

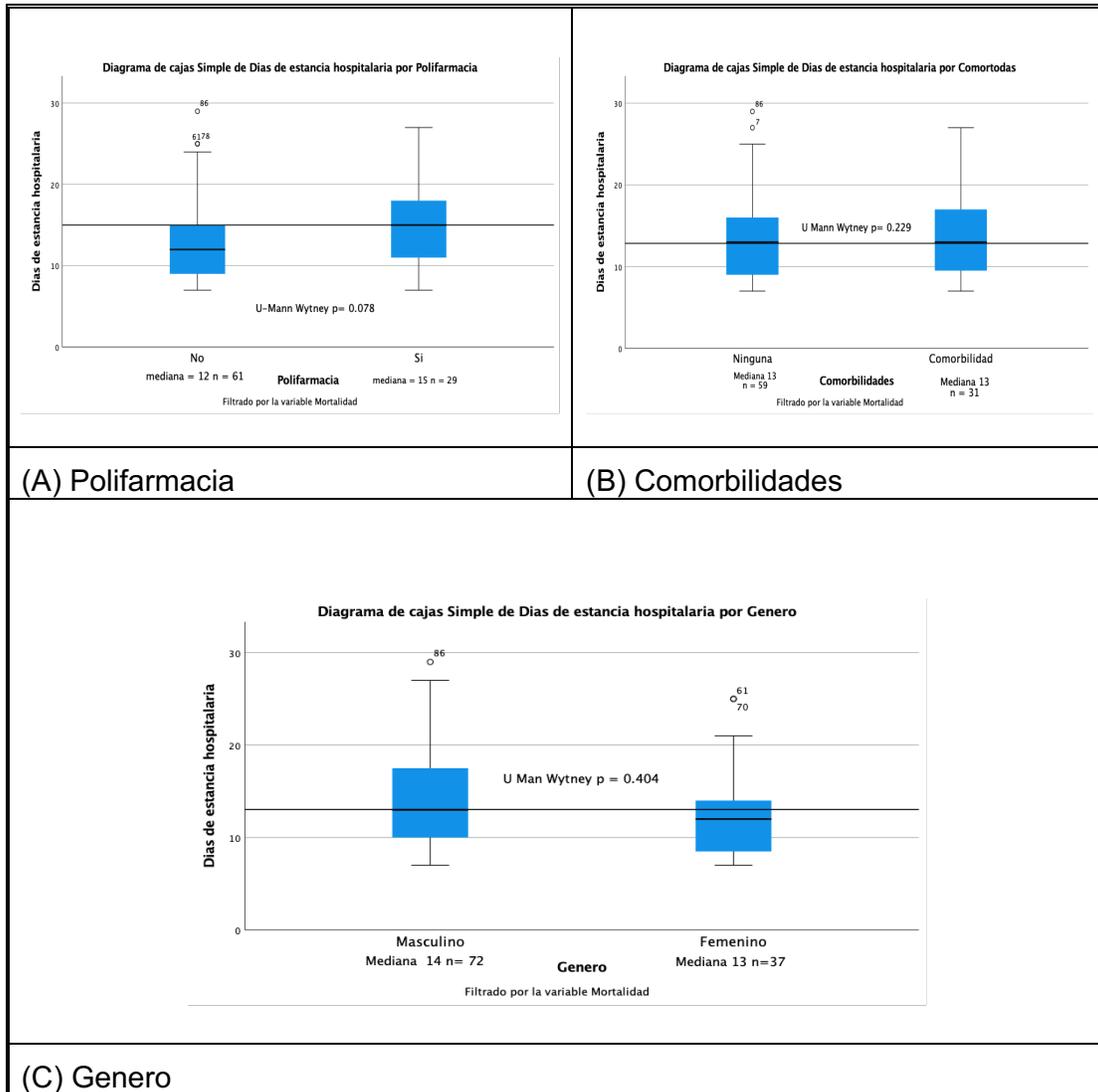
(log-rang  $p= 0.493$ ) y el gráfico D evidencia que no hubo diferencia en la supervivencia entre hombres y mujeres (log-rang  $p= 0.964$ )



### 5.5.3 Factores asociados al tiempo de estancia hospitalaria post-COVID-19

La figura 3 presenta los factores asociados a la mediana de tiempo de estancia hospitalaria post COVID-19. La figura A muestra que la mediana en días de estancia hospitalaria es mayor entre aquellos pacientes que tuvieron polifarmacia comparada con los que no tuvieron ( $p= 0.078$ ). La figura B muestra que la mediana de días de

estancia hospitalaria no fue diferente con relación a la presencia de comorbilidades ( $p= 0.229$ ) y (C) los días de estancia hospitalaria no fueron estadísticamente diferentes con relación al sexo de los pacientes ( $p = 0.404$ ).



**Figura 3. Diagrama de caja de días de estancia hospitalaria**

#### 5.5.4 Factores asociados a la evolución clínica post-COVID-19

El Cuadro 9 presenta el análisis bivariado de la variable desenlace “*mejoría clínica*”, evidenció que la proporción de fallecimiento, alta por mejoría e ingreso a UCI no fue diferente por sexo ( $p= 0.925$ ). Asimismo, las comorbilidades no se asociaron significativamente, ( $p= 0.185$ ), ni la polifarmacia ( $p= 0.447$ ).

**Cuadro 9. Análisis bivariado para mejoría clínica**

Variables		N= 109			p* Chi <sup>2</sup>
		Mejoría Clínica			
		Alta Hospitalaria	UCI	Defunción	
<b>Sexo</b>	Hombre n= (%)	52(65.0)	7(70)	13(68.4)	0.925
	Mujer n= (%)	28(35)	3(30)	6(31.6)	
<b>Comorbilidades</b>	Ninguna n= (%)	54(67.5)	5(50)	9(47.4)	0.185
	Si n= (%)	26(32.5)	5(50)	10(52.6)	
<b>Polifarmacia</b>	Si n= (%)	26(32.5)	3(30)	9(47.4)	0.447
	No n= (%)	54(67.5)	7(70)	10(52.6)	

\*Pearson UCI: Unidad de cuidados intensivos.

## 6.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio estimó el efecto de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 sobre la mortalidad, mejoría clínica y días de estancia hospitalaria en pacientes tratados en el *Christus Mugerza Hospital Betania*. Los hallazgos principales fueron que la proporción de hombres fue mayor que la proporción de mujeres, con un 66.1%; las comorbilidades estuvieron presentes en el 37.6% de la población siendo las más frecuentes diabetes e hipertensión arterial sistémica (HAS); la evolución clínica como alta hospitalaria, se observó en el 82.6% que se asocia con eficacia en la atención hospitalaria; la edad ( $p=0.004$ ) y los días de estancia hospitalaria

( $p=0.002$ ), fueron estadísticamente significativas respecto a la mortalidad. La supervivencia en toda la muestra indica una mayor mortalidad en los primeros 15 días de estancia hospitalaria, lo cual se asocia con el periodo agudo de la enfermedad.

### **6.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio**

Dentro de las características sociodemográficas de la población de estudio se encontró que la proporción de hombres fue mayor con un 66.1% que la proporción de mujeres, lo cual coincide con un estudio de la Ciudad de Seattle (Washington) donde se menciona que el 68% de los pacientes fueron hombres (Bhatraju., *et al* 2020), otro estudio en Wuhan, China reportó que el 67% de los pacientes con neumonía por SARS CoV-2, eran hombres (Yang et al. 2020a). Un estudio en el complejo hospitalario de Navarra (España), reportó que el 69.2% de los casos fueron hombres (Marta et al., 2020). La mediana de edad de la población de estudio fue de 49 años (IQR: 40-61), dato que coincide con otros estudios semejantes. Por ejemplo, en un metaanálisis la media de edad fue de 46.7 años (CI: 42.8-50.5) en el cual se analizaron 212 estudios de 11 países/regiones que incluían un total de 281,461 personas, tanto nuestros resultados como los del metaanálisis mencionado coinciden con los resultados encontrados por Bhatraju *et al.*,2020) y Li *et al.*,2021.

#### **6.1.1 Factores asociados a las comorbilidades en la muestra estudiada**

En cuanto a las comorbilidades existe una fuerte evidencia epidemiológica en relación con su presencia y mayor riesgo de severidad de la enfermedad y mal pronóstico de evolución. Las comorbilidades más frecuentes en nuestra población fueron diabetes con un 12.8%, HAS 11.9%, el 12.8% refirió ambas comorbilidades y el 62.5% no presentó diabetes, ni hipertensión arterial. Un metaanálisis de un solo brazo que incluye seis artículos publicados del 24 al 16 de marzo de 2020 con un total de 1717 pacientes reportó que la hipertensión arterial tenía una frecuencia de 15.8% y la diabetes una frecuencia del 9.4% (Sanyaolu et al., 2020), lo cual coincide con los hallazgos de este estudio. Por otro lado, y contrario a lo reportado en un estudio de serie de casos ingresados en Del sur Policlínica, El tigre Anzoátegui

(Venezuela), que evidenció que el 64% de los pacientes tenían comorbilidades destacando que la hipertensión arterial fue la más frecuente con un 40% (Meléndez *et al.*, 2021) a pesar de las diferencias reportadas por Meléndez, en México en el periodo de febrero 2020 a febrero 2021. Según datos oficiales, se superaron los 1.2 millones de casos de COVID-19, alrededor del 17.4% de las personas infectadas sufrían hipertensión, 13.5% diabetes (Prado *et al.*, 2020) lo cual coincide con los hallazgos de este estudio.

Por otro lado, la evidencia científica sugiere que los pacientes con COVID-19 y la presencia de comorbilidades tales como la diabetes y la hipertensión arterial sistémica (HAS) son considerados factores de riesgo para un resultado desfavorable (Navarrete *et al.*, 2021). Sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociación lo cual puede explicarse porque el *Christus* Mugerza Hospital Betania es una institución privada por lo que cuenta con un servicio especializado por parte del personal de enfermería, situación que permite mantener un mejor control de las comorbilidades del paciente y por ende una mejor evolución clínica.

En nuestro estudio la proporción de defunciones hospitalarias fue 17.4 %, la cual es baja, comparada con la reportada por Valenzuela y colaboradores (71.83%) (Valenzuela *et al.*, 2020) y en el estudio de Yang y colaboradores (30%) (Yang *et al.*, 2020). Dichas diferencias se pueden explicar porque la atención médica en los hospitales de los estudios de Valenzuela y Yang son hospitales públicos, que a diferencia del hospital donde fue desarrollado nuestro estudio es un hospital privado donde se cuenta con capacidad de capital humano, infraestructura y servicios necesarios para la atención de pacientes bajo protocolo SARS-CoV2, además de que el ejercicio profesional en dicha institución se rige bajo el modelo de seguridad del paciente, lo que hace que la atención médica sea más eficiente. Por ejemplo, en un hospital privado del estado de Chihuahua (Hospital Ángeles) se reportó una mortalidad del 15.7% (Romo *et al.*, 2021). Y en un hospital privado de España se reporta una mortalidad del 16.5%, lo cual es consistente con nuestro estudio (Taboada *et al.*, 2022).

Es importante destacar que la proporción de ingresos a la unidad de cuidados intensivos en la muestra de estudio fue del 9.2%, la cual es baja comparada con el estudio de González y colaboradores (26%). Dichas diferencias se pueden explicar porque la corte estudiada por González y colaboradores comprende países como China, Italia, Irán, Corea, España de hospitales públicos a diferencia de nuestro estudio que comprende casos de un hospital privado.

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 13 días, lo cual concuerda con un estudio de Valenzuela y colaboradores los cuales encontraron una mediana de 13 días (Valenzuela et al.,2020), un estudio en un hospital universitario en Brasil, con un total de 2800 pacientes, reporta un tiempo de estancia hospitalaria de 16 días (promedio) en el periodo de noviembre 2021 a febrero 2022, (De Sousa de Lima et al., 2023). Otro estudio reporta 9.6 días de estancia hospitalaria en un total de 38 pacientes (Peña et al.,2022).

#### **6.1.2 Factores asociados al tiempo de estancia hospitalaria post-COVID-19**

En relación con la evolución clínica como alta hospitalaria se obtuvo en el 82.6% de la muestra, mientras que el 9.2% ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y 17.4% fueron defunciones. Un estudio realizado en el estado de Chihuahua de un hospital privado. (Hospital Ángeles), reportó una eficacia de egreso del 84.3% de un total de 843 pacientes y 15.7% de defunciones datos que se explican por condiciones propias de los pacientes como la edad y enfermedades preexistentes (comorbilidades) (Romo et al. 2021). Otro estudio reporta un alta hospitalaria del 83.5% de un total de 242 pacientes en un hospital privado en España, lo anterior muestra una tendencia en la evolución clínica como alta hospitalaria en los hospitales privados los cuales cuentan con las condiciones e infraestructura para brindan una atención medica más eficiente.

### **6.1.3 Factores asociados a la polifarmacia en la muestra de estudio**

La polifarmacia que se presentó en la muestra de estudio fue de 34.9%, la cual fue similar a la reportada en la revisión sistemática de Iloanusi y colaboradores, donde el tamaño total de la muestra de todos los estudios fue de 474,342, de los cuales 10,519 pacientes fueron positivos para COVID-19, y 4818 pacientes positivos para COVID-19 experimentaron polifarmacia (45.8%) (Iloanusi et al.,2021).

El efecto de la polifarmacia sobre los resultados clínicos de la Covid-19 no fue evidenciada significativamente en nuestro estudio lo cual contrasta con lo encontrado en el estudio de Iloanusi y colaboradores, en donde la polifarmacia se asoció con resultados clínicos adversos, los cuales incluyen (RAM): lesión renal aguda, mayor riesgo de infección por Covid-19, enfermedad grave y mortalidad (Iloanusi et al.,2021). Dichas diferencias se pueden explicar porque el tamaño de nuestra muestra es reducido y el error asociado al diseño de un estudio observacional.

## **6.2 Esquemas terapéuticos**

### **6.2.1 Antitrombóticos**

Los fármacos más prescritos en la muestra de estudio fueron los antitrombóticos como la enoxaparina (84.4%) con una gran variedad de regímenes de dosificación, Sin embargo, un ensayo controlado aleatorio comparó la dosis profiláctica estándar con la dosis intermedia de enoxaparina en adultos que fueron hospitalizados con COVID-19, no se encontraron diferencias significativas en la seguridad o eficacia de la dosis profiláctica estándar frente a la dosis intermedia de enoxaparina ajustada al peso para prevenir la muerte o la trombosis a los 30 días (Perepu et al.,2021).De acuerdo con lo encontrado por Perepu *et al.*, podemos decir que no era necesario la diversidad de dosis.

### **6.2.2 Corticosteroides**

Los corticosteroides como la metilprednisolona con una frecuencia de 33.3%, hidrocortisona con un 11%, prednisolona con el 13.8% y dexametasona con 47.7%,

fueron el siguiente grupo más prescrito; las guías actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no recomiendan el uso de corticosteroides de manera sistemática salvo que se empleen por otro motivo distinto a la infección por SARS-CoV-2 o en ensayos clínicos, sin embargo, un estudio sobre los factores de riesgo asociados con el SDRA y la muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan evidenció que entre los pacientes con SDRA, el tratamiento con metilprednisolona disminuyó el riesgo de muerte (OR: 0,38; IC del 95%: 0,20-0,72), neutrofilia, y disfunción orgánica y de coagulación (González et al., 2020).

### **6.2.3 Inmunosupresores**

El uso de tocilizumab tuvo una frecuencia de prescripción del 9.2%, hasta la fecha, se han publicado algunos estudios que confirman la eficacia del tratamiento con este medicamento (Samaee et al.,2020)., aunque aún ninguno basado en evidencia. Un estudio reportó que tocilizumab puede tratar eficazmente a pacientes graves de COVID-19, lo que podría explicarse por el bloqueo de la respuesta a la tormenta febril e inflamatoria asociada a la IL-6, sin embargo, la fuerza de la evidencia aún no es suficiente y debe mejorarse (Xu et al., 2020).

### **6.2.4 Retrovirales**

Los retrovirales fueron los menos prescritos con un 1.8%, como Lopinavir/Ritonavir, una revisión sistemática evidenció que la terapia temprana con lopinavir/ritonavir mejoraba el efecto anti-coronavirus en términos de mortalidad de los pacientes y reducción en el consumo de glucocorticoides. Sin embargo, más allá de la ventana temprana de tratamiento, no se encontró ningún efecto significativo en su aplicación tardía (González et al., 2020).

### **6.2.5 Antioxidantes**

Los antioxidantes prescritos en la muestra de estudio fueron la Vitamina C con un 33%, mientras que la vitamina D únicamente el 4.6%. La evidencia hasta la fecha indica que la vitamina C oral (2-8 g/día) puede reducir la incidencia y la duración de las infecciones respiratorias y se ha demostrado que la vitamina C intravenosa (6-

24 g/día) reduce la mortalidad, la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los días de estancias en el hospital, y el tiempo de ventilación mecánica para las infecciones respiratorias graves (Holford et al., 2020).

#### **6.2.6 Antipalúdicos**

Dentro del grupo de los antipalúdicos se encuentra la cloroquina/ hidroxiclороquina la cual tuvo una frecuencia de prescripción del 17.4%. Los estudios *in vitro* han revelado la eficacia de la cloroquina en la supresión de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con la de otros medicamentos antivirales, en particular favipiravir, penciclovir, nafamostat, nitazoxanida y ribavirina por otro lado los ensayos clínicos en China han indicado que los pacientes tratados con cloroquina se recuperan con una función pulmonar normal, se reduce la fiebre y disminuye la tos más rápido que los tratados con otros medicamentos antivirales sin embargo la ansiedad, el insomnio, las complicaciones gastrointestinales y la miocardiopatía se han documentado como efectos secundarios en los ensayos clínicos (Rehman et al., 2021)

#### **6.2.7 Antiinflamatorios**

La colchicina mostró una frecuencia del 22% en la prescripción. En una revisión sistemática que incluyó cuatro ensayos clínicos, la duración de la hospitalización se redujo significativamente en dos de los cuatro estudios. En la misma revisión se incluyó cuatro estudios observacionales de los cuales se observó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad.

#### **6.2.8 Antibióticos**

En el presente estudio, el 91.7% de la población recibió tratamiento con antibióticos. El uso de antibióticos puede resultar confuso, ya que se han reportado casos de sobreinfección por diversos microorganismos (bacterias y hongos) en pacientes hospitalizados por COVID-19 principalmente en aquellos con comorbilidades específicas, complicaciones, estancia hospitalaria prolongada y tratamiento con esteroides. Un estudio en dos clínicas en Medellín (Colombia) mostró una

prevalencia de infecciones del 49.6%, con 16 agentes identificados siendo los principales: *Klebsiella (neumoniae y oxytoca)* y *Staphylococcus aureus* y los antibióticos más recetados fueron, amoxicilina/sulbactam (56.4%), seguido de la piperacilina/tazobactam (29.9%), Meropenem (18.6%), Ciprofloxacina (16.7%) y Ceftriaxona (15.2%) (Cataño et al., 2021). En un registro de 68 pacientes del norte de China la tasa de coinfección variaba de un 20 a un 80% entre zonas, siendo los patógenos más frecuentemente asociados virus influenza A y B, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (González et al. 2020).

### **6.3 Combinaciones y posología de los fármacos administrados de acuerdo con lo reportado en la literatura.**

La posología de un medicamento se refiere a la dosis/horario y tiempo en que este debe administrarse a un paciente. Conocer esto es importante ya que el uso compasivo de ciertos fármacos durante la atención de COVID-19 podría haber ocasionado sobredosificación o la presencia de reacciones adversas a la medicación (RAMs).

En el Cuadro 3 se describe la posología de los medicamentos prescritos y las dosis recibidas por los pacientes tratados por COVID-19 en el *Christus Muguerza Hospital Betania*. La enoxaparina fue administrada a dosis de 20mg, 40mg, 60mg, 80mg y 100mg cada 12 o 24 horas, las dosis profilácticas recomendadas son 20mg y 40mg cada 24 horas, por lo que 60mg, 80mg y 100mg están fuera de la recomendación, para metilprednisolona la dosis recomendada es de 20mg, 40mg y hasta 80mg al día, mientras que las dosis administradas fueron hasta 100mg y 125mg al día.

Para la hidrocortisona la dosis inicial recomendada de fue de 50 a 100 mg y las dosis administradas a la población de estudio fueron de 100mg y 200mg en intervalos de 8h, 12h, y 24h. La administración recomendada para la prednisolona es de 10 - 20mg/día, con una dosis de mantenimiento 2.5 - 15mg al día y las dosis administradas fueron: 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 mg al día lo que indica que se administró fuera de indicación terapéutica.

En el caso de la dexametasona la administración se encontró en el intervalo recomendado 0.5mg- 10mg al día, asimismo, la administración de Lopinavir/ritonavir fue de 400mg/200mg al día. Para la Vitamina C se recomienda una dosis

de 1g /día durante cuatro semanas. Sin embargo, esta se administró en dosis de 1.0, 2.0, 3.0, y 5 g. La vitamina D se recomienda 600UI para la población entre 1 y 70 años y 800 UI para la población de 71 o más años con un nivel máximo de ingesta de 4000UI/día. La posología de la hidroxiclороquina es de 400 a 600mg al día, existe apego a lo recomendado. La administración de la ivermectina recomendada es de 6mg al día, se encontró concordancia en esta recomendación. La colchicina se administró dentro de la dosis recomendada. La dosis recomendada para la melatonina es de 0.5mg al día, y se administró fuera de la indicación con 3.0, 5.0 y 10.0 mg.

#### **6.4 Interacciones medicamentosas**

Derivado de la naturaleza del estudio no se realizó la identificación y análisis de las interacciones medicamentosas, sin embargo, es relevante ya que la combinación de algunos medicamentos puede causar efectos secundarios indeseados tales como: síndrome serotoninérgico, prolongación del intervalo QT que en algunos casos son graves es por ello por lo que se hace la búsqueda retrospectiva de interacciones medicamentosas de importancia clínica y así evitar en un futuro la indicación de estos medicamentos.

#### **6.5 Reacciones adversas e interacciones medicamentosas**

En este estudio, no se realizó el monitoreo de las reacciones adversas en el *Christus Muguerza Hospital Betania* debido a la rápida evolución de la pandemia. Aunque estas reacciones e interacciones son comunes en la prescripción de medicamentos, es importante destacar que para los fármacos utilizados en este estudio se han reportado reacciones adversas en registros previos. Dado que estas terapias todavía se están empleando en el tratamiento de la Covid-19, es relevante mencionar la existencia de posibles reacciones adversas. En el Cuadro 7 se describen algunas de las reacciones adversas a la medicación que se han reportado en México y cinco países de América latina.

**Cuadro 7. Reacciones adversas de los diferentes medicamentos empleados en la terapia para la COVID-19.**

Nombre	Enoxaparina	Metilprednisolona	Dexametasona	Lopinavir/ Ritonavir	Hidroxicloroquina	Tocilizumab	Ivermectina	Azitromicina
<b>Sospechas</b>								
Diarrea	X	X	X	X	X	X	X	X
Dolor de cabeza			X	X			X	X
Dolor abdominal	X		X	X	X		X	X
Mareo			X	X			X	X
Náuseas	X		X	X	X		X	X
Pirexia			X	X	X		X	X
Espasmo muscular			X	X			X	X
Prolongación de intervalo QT				X	X	X	X	X
Taquicardia			X	X	X		X	X
Apetito disminuido			X	X			X	X
Enzimas hepáticas aumentadas	X			X	X	X	X	X
Vómito	X		X	X	X		X	X
Ansiedad			X	X			X	X
Anomalías en el análisis de orina			X	X			X	X
Fatiga			X	X			X	X
Exantema eritematoso			X	X	X		X	X
Alteraciones respiratorias			X	X		X	X	X
Dolor pleurítico			X	X			X	X
Dispepsia			X	X			X	X
Depresión			X	X			X	X
Otros	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Gravedad</b>								
No grave	X	X	X	X	X	X	X	X
Grave	X	X	X	X	X	X	X	X
Desconocido					X			
<b>Causalidad</b>								
Probable	X	X	X	X	X	X	X	X
Posible	X	X	X	X	X	X	X	X
Definitiva	X	X		X	X		X	X
Improbable	X			X	X	X	X	X
Desconocida		X	X	X	X	X	X	X
Condicional o no clasificada	X			X	X	X	X	X
<b>Desenlace</b>								
Recuperado	X	X	X	X	X	X	X	X
Desconocido	X		X	X	X	X	X	X
No recuperado		X	X	X	X	X	X	X
Recuperado con secuelas	X		X		X		X	X
Letal				X		X		X

Referencia: (Orjuela et al., 2022)

## **6.6 Asociación entre los esquemas terapéuticos administrados y mejoría clínica, días de estancia hospitalaria y defunción**

No se encontró diferencia significativa entre, género, comorbilidades y polifarmacia contrastadas con el desenlace mortalidad, la edad fue estadísticamente significativa ( $p=0.004$ ), una mediana de 48 años para los pacientes que no murieron y una mediana de 61 años para los que si murieron, así como los días de estancia hospitalaria que fue estadísticamente significativa con una mediana de 13 días para los que no murieron y una mediana de 17 días para los que si ( $p=0.002$ ) lo cual es consistente con otros estudios.

La diferencia en el tiempo para la supervivencia en toda la muestra indica una mayor mortalidad en los primeros 15 días de estancia hospitalaria, lo cual se asocia con el periodo agudo de la enfermedad. Además de no encontrarse diferencia estadística entre los grupos con la presencia de comorbilidades, polifarmacia y género.

La mediana de estancia hospitalaria es mayor entre los pacientes que tuvieron polifarmacia contrastada con los que no la tuvieron, sin embargo, no es diferente estadísticamente, así como las comorbilidades y el género masculino y femenino.

Para la variable desenlace “evolución clínica”, no se encontró diferencia significativa entre la proporción de defunción, ingreso a UCI y alta hospitalaria, sin embargo, de los 109 casos analizados 90 de ellos fueron dados de alta por mejoría clínica (82.6%), lo que indica una alta eficacia en la atención médica. Analizando el 17.4 % restante encontramos diferencia estadística ( $p=0.004$ ), en la edad entre la proporción de los que fueron dados de alta por mejoría clínica (48 años) y los que fallecieron (61 años), además se encontró diferencia estadística ( $p= 0.002$ ), en los días de estancia hospitalaria entre los que fueron dados de alta (13 días) y los que fallecieron (17 días). Lo anterior nos lleva a pensar que los 19 casos de fallecimiento no son atribuibles al proceso de atención medica por ser condiciones propias de los pacientes como la edad y la sobre estancia hospitalaria. Lo anterior es consistente con un estudio de un hospital privado en el estado de Chihuahua que reporta una eficacia del 84.3% (Romo et al., 2021).

## 7. CONCLUSIONES

En el presente estudio se examinó el efecto de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 en pacientes tratados en un hospital de México, encontrando que la edad media y la prevalencia de comorbilidades de la muestra de estudio son consistentes con otros estudios. Además, se observó que la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad son similares a las de otros países y regiones. La polifarmacia se presentó en más de un tercio de la población de estudio, lo que se asocia con resultados clínicos adversos. Entre los fármacos más prescritos, la enoxaparina, un antitrombótico, fue el más común, pero los resultados sugieren que la dosis profiláctica estándar es tan eficaz como la dosis intermedia en la prevención de la muerte o la trombosis a los 30 días.

En general, estos hallazgos contribuyen al conocimiento sobre la efectividad de los esquemas farmacológicos anti-COVID-19 en pacientes hospitalizados y brindan información valiosa para el desarrollo de mejores estrategias de tratamiento para pacientes con COVID-19.

Las limitaciones de esta investigación radicarón en el diseño de tipo retrospectivo, que no permitió el control adecuado de las variables, pudiendo incidir en sesgo de información, además de realizarse en un solo centro con un tamaño de muestra pequeño, por lo que es posible que no tenga suficiente poder estadístico para detectar una diferencia significativa entre los pacientes con estancia hospitalaria mayor de siete días. Sin embargo, aporta evidencia de los casos atendidos durante la pandemia por COVID-19, acercándonos a la realidad actual de los pacientes del *Christus Muguerza Hospital Betania*, Puebla.

## 8. REFERENCIAS

- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. “Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-COV2”.  
[https://www.aeped.es/sites/default/files/15\\_04\\_2020\\_medicamentos\\_disponibles\\_para\\_sars-cov-2\\_sei.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/15_04_2020_medicamentos_disponibles_para_sars-cov-2_sei.pdf) (el 21 de marzo de 2023).
- Ahn, Dae Gyun, Hye Jin Shin, Mi Hwa Kim, Sunhee Lee, Hae Soo Kim, Jinjong Myoung, Bum Tae Kim, y Seong Jun Kim. 2020. “Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)”. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 30(3): 313–24. doi:10.4014/jmb.2003.03011.
- Atzrodt, Cassandra L., Insha Maknojia, Robert D. P. McCarthy, Tiara M. Oldfield, Jonathan Po, Kenny T. L. Ta, Hannah E. Stepp, y Thomas P. Clements. 2020a. “A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2”. *The FEBS Journal* 287(17): 3633–50. doi:10.1111/febs.15375.
- Atzrodt, Cassandra L., Insha Maknojia, Robert D.P. McCarthy, Tiara M. Oldfield, Jonathan Po, Kenny T.L. Ta, Hannah E. Stepp, y Thomas P. Clements. 2020b. “A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2”. *FEBS Journal* 287(17): 3633–50. doi:10.1111/febs.15375.
- Bauchner, Howard, y Phil B. Fontanarosa. 2020. “Randomized Clinical Trials and COVID-19”. *JAMA* 323(22): 2262. doi:10.1001/jama.2020.8115.
- Cataño-Correa, Juan Carlos, Jaiberth Antonio Cardona-Arias, Jessica Paola Porras Mancilla, y Marcela Tabares García. 2021. “Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020”. *PLOS ONE* 16(7): e0254671. doi:10.1371/journal.pone.0254671.
- Christus Mugerza. 2022. “Resultados de laboratorio”.  
<https://resultados.christus.mx/ConsultaWeb/MyLogin.aspx?ReturnUrl=%2fConsultaWeb%2fConsulta.aspx> (el 24 de abril de 2023).
- Consenso interinstitucional. “Guía Clínica para el tratamiento de la Covid-19 en México”. 2 Agosto 2021. [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf) (el 12 de marzo de 2023).
- Criollo Larry, Ramírez Andrés, y Martínez Pedro. 2020. “Clinical and paraclinical variables predicting prognosis in patients with COVID-19: Systematic Review”.  
[https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft\\_5\\_2020/23\\_variables.pdf](https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_5_2020/23_variables.pdf) (el 14 de marzo de 2023).
- Díaz, E., R. Amézaga Menéndez, P. Vidal Cortés, M.G. Escapa, B. Suberviola, A. Serrano Lázaro, P. Marcos Neira, M. Quintana Díaz, y M. Catalán González. 2021. “Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH)”. *Medicina Intensiva* 45(2): 104–21. doi:10.1016/j.medin.2020.06.017.
- Djordjevic, Branka, Jelena Milenkovic, Dijana Stojanovic, Aleksandra Velickov, Boris Djindjic, y Tatjana Jevtovic Stoimenov. 2022. “Vitamins, microelements and the immune system: current standpoint in the fight against coronavirus disease 2019”. *British Journal of Nutrition* 128(11): 2131–46. doi:10.1017/S0007114522000083.
- Drugbank. 2023a. “Antivirales”. *Drugbank*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00503> (el 1 de enero de 2023).

- Drugbank. 2023b. “Corticosteroides”. *Drugbank*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00959> (el 1 de enero de 2023).
- Drugbank. 2023c. “Enoxaparina”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01225> (el 1 de enero de 2023).
- FDA. 2020. “Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): la FDA revoca la autorización de uso de emergencia de cloroquina e hidroxiclороquina”. *Comunicado de prensa*. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): la FDA revoca la autorización de uso de emergencia de cloroquina e hidroxiclороquina (el 2 de enero de 2023).
- Gálvez-Romero, J L, O Palmeros-Rojas, F A Real-Ramírez, S Sánchez-Romero, R Tome-Maxil, M P Ramírez-Sandoval, R Olivos-Rodríguez, et al. 2021. “Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study.” *Journal of internal medicine* 289(6): 906–20. doi:10.1111/joim.13223.
- Gandhi, Monica, Deborah S. Yokoe, y Diane V. Havlir. 2020. “Asymptomatic Transmission, the Achilles’ Heel of Current Strategies to Control Covid-19”. *New England Journal of Medicine* 382(22): 2158–60. doi:10.1056/NEJMe2009758.
- García Palomo, J D, J Agüero Balbín, J A Parra Blanco, y M F Santos Benito. 2010. “Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación”. *Medicine* 10(49): 3251–64. doi:10.1016/S0304-5412(10)70027-5.
- Ghasemi, Hooman, Niloofar Darvishi, Nader Salari, Amin Hosseinian-Far, Hakimeh Akbari, y Masoud Mohammadi. 2022. “Global prevalence of polypharmacy among the COVID-19 patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies”. *Tropical Medicine and Health* 50(1): 60. doi:10.1186/s41182-022-00456-x.
- Gobierno de México. 2020. “Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV2”. *06 julio*.
- González-Castro, A., P. Escudero-Acha, Y. Peñasco, O. Leizaola, V. Martínez de Pinillos Sánchez, y A. García de Lorenzo. 2020. “Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019”. *Medicina Intensiva* 44(6): 351–62. doi:10.1016/j.medin.2020.03.001.
- Habas, Khaled, Chioma Nganwuchu, Fanila Shahzad, Rajendran Gopalan, Mainul Haque, Sayeeda Rahman, Anwarul Azim Majumder, y Talat Nasim. 2020a. “Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19)”. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 18(12): 1201–11. doi:10.1080/14787210.2020.1797487.
- Habas, Khaled, Chioma Nganwuchu, Fanila Shahzad, Rajendran Gopalan, Mainul Haque, Sayeeda Rahman, Anwarul Azim Majumder, y Talat Nasim. 2020b. “Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19)”. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 18(12): 1201–11. doi:10.1080/14787210.2020.1797487.
- Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S. Schiergens, et al. 2020. “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor”. *Cell* 181(2): 271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Holford, Patrick, Anitra C. Carr, Thomas H. Jovic, Stephen R. Ali, Iain S. Whitaker, Paul E. Marik, y A. David Smith. 2020. “Vitamin C—An Adjunctive Therapy for

- Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19". *Nutrients* 12(12): 3760. doi:10.3390/nu12123760.
- Iloanusi, Sorochi, Osaro Mgbere, y Ekere J. Essien. 2021. "Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review". *Journal of the American Pharmacists Association* 61(5): e14–25. doi:10.1016/j.japh.2021.05.006.
- Majumder, Joydeb, y Tamara Minko. 2021a. "Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19". *AAPS Journal* 23(1). doi:10.1208/s12248-020-00532-2.
- Majumder, Joydeb, y Tamara Minko. 2021b. "Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19". *The AAPS Journal* 23(1): 14. doi:10.1208/s12248-020-00532-2.
- Malagón-Rojas, Jeadran, Claudia Gómez-Rendón, Eliana L. Parra, Julia Almentero, Ruth Palma, Ronald López, Yesith Guillermo Toloza-Pérez, et al. 2020. "SARS-CoV-2 y RT-PCR en pacientes asintomáticos: resultados de una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado de Bogotá, 2020". *Biomédica* 40(Supl. 2): 166–72. doi:10.7705/biomedica.5802.
- Malik, Shipra, Anisha Gupta, Xiaobo Zhong, Theodore P. Rasmussen, Jose E. Manautou, y Raman Bahal. 2020. "Emerging Therapeutic Modalities against COVID-19". *Pharmaceuticals* 13(8): 188. doi:10.3390/ph13080188.
- Marta-Enguita, Juan, Jon Corroza-Laviñeta, y Aiora Ostolaza. 2020. "Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19: análisis de 52 casos". *Medicina Clínica* 155(8): 360–61. doi:10.1016/j.medcli.2020.06.012.
- McQueenie, Ross, Hamish M. E. Foster, Bhautesh D. Jani, Srinivasa Vittal Katikireddi, Naveed Sattar, Jill P. Pell, Frederick K. Ho, et al. 2020. "Multimorbidity, polypharmacy, and COVID-19 infection within the UK Biobank cohort" ed. Ying-Mei Feng. *PLOS ONE* 15(8): e0238091. doi:10.1371/journal.pone.0238091.
- Molero-García, José María, Javier Arranz-Izquierdo, María Isabel Gutiérrez-Pérez, y Jesús María Redondo Sánchez. 2021. "Aspectos básicos de la COVID-19 para el manejo desde atención primaria". *Atención Primaria* 53(6): 101966. doi:10.1016/j.aprim.2020.12.007.
- Morales-Olivas, Francisco J., y Luis Estañ. 2006. "Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos". *Medicina Clínica* 127(7): 269–75. doi:10.1157/13091269.
- Navarrete-Mejía, Pedro Javier, Frank Antonio Lizaraso-Soto, Juan Carlos Velasco-Guerrero, y Luis Melchor Loro-Chero. 2021. "Diabetes mellitus e hipertensión arterial como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con Covid-19". *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA* 13(4): 361–65. doi:10.35434/remhnaaa.2020.134.766.
- Oliveira, Daniela S., Nayara I. Medeiros, y Juliana A.S. Gomes. 2020. "Immune response in COVID-19: What do we currently know?" *Microbial Pathogenesis* 148: 104484. doi:10.1016/j.micpath.2020.104484.
- Orjuela-Rodríguez, Tatiana, Robin Rojas-Cortés, Verónica Vergara, Francisca Aldunate, Giset Jiménez, Ismary Alfonso Orta, Kelly Serrano, et al. 2022. "Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina". *Revista Panamericana de Salud Pública* 46: 1. doi:10.26633/RPSP.2022.178.
- Peña Vargas, William, Henry J. González-Torres, y Raúl Eduardo Rojas Gámez. 2022. "Impacto de las comorbilidades en la estancia hospitalaria y desenlace en los pacientes que fueron a la Unidad de Cuidado Intensivo en el 2020". *Repositorio digital*.

- Perepu, Usha S., Isaac Chambers, Abdul Wahab, Patrick ten Eyck, Chaorong Wu, Sanjana Dayal, Grek Sutamtewagul, et al. 2021. "Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial". *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 19(9): 2225–34. doi:10.1111/jth.15450.
- Prado-Galbarro, F.-J., C. Sanchez-Piedra, A.E. Gamiño-Arroyo, y C. Cruz-Cruz. 2020. "Determinants of survival after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Mexican outpatients and hospitalised patients". *Public Health* 189: 66–72. doi:10.1016/j.puhe.2020.09.014.
- Pumapillo García Ana Sarai. 2021. "Esquema de manejo de Covid-19 en adultos". *Horizonte Médico (Lima)*. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.11> (el 21 de noviembre de 2022).
- Pushpakom, Sudeep, Francesco Iorio, Patrick A. Eyers, K. Jane Escott, Shirley Hopper, Andrew Wells, Andrew Doig, et al. 2019. "Drug repurposing: progress, challenges and recommendations". *Nature Reviews Drug Discovery* 18(1): 41–58. doi:10.1038/nrd.2018.168.
- Rahman, Sayeeda, Keerti Singh, Sameer Dhingra, Jaykaran Charan, Paras Sharma, Salequl Islam, Dilshad Jahan, et al. 2020. "The Double Burden of the COVID-19 Pandemic and Polypharmacy on Geriatric Population – Public Health Implications". *Therapeutics and Clinical Risk Management* Volume 16: 1007–22. doi:10.2147/TCRM.S272908.
- Ramírez Eric. 2020. "Gaceta Facultad de Medicina UNAM". *Retos del sistema de salud mexicano en tiempos de COVID-19*.
- Rehman, Sabi Ur, Shaheed Ur Rehman, y Hye Hyun Yoo. 2021. "COVID-19 challenges and its therapeutics". *Biomedicine & Pharmacotherapy* 142: 112015. doi:10.1016/j.biopha.2021.112015.
- Rohilla, Suman. 2021. "Designing therapeutic strategies to combat severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 disease: COVID-19". *Drug Development Research* 82(1): 12–26. doi:10.1002/ddr.21720.
- Romo Martínez, Jesús Eduardo, Rodolfo Chávez Chávez, Rogelio Reyes Soto, Raúl Hernández Saldaña, Ivonne Loera Estrada, Sandra Rivas Cobos, y Giselle Duarte Duarte. 2021. "Eficacia en la atención hospitalaria de pacientes COVID-19 en el Hospital Ángeles Chihuahua". *Acta Médica Grupo Ángeles* 19(3): 404–5. doi:10.35366/101739.
- Samaee, Hamidreza, Monireh Mohsenzadegan, Shahram Ala, Shahnam Sedigh Maroufi, y Parisa Moradimajd. 2020. "Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease." *International immunopharmacology* 89(Pt A): 107018. doi:10.1016/j.intimp.2020.107018.
- Sanyaolu, Adekunle, Chuku Okorie, Aleksandra Marinkovic, Risha Patidar, Kokab Younis, Priyank Desai, Zaheeda Hosein, et al. 2020. "Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19". *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2(8): 1069–76. doi:10.1007/s42399-020-00363-4.
- "Scholar google". 2023. *Scholar google*. <https://scholar.google.es/schhp?hl=es> (el 24 de abril de 2023).
- Secretaría de Salud. 2020. "Capacidad instalada de México para afrontar al coronavirus Covid-19". *El blog de la CANIFARMA*. <https://codigof.mx/capacidad-instalada-de-mexico-para-enfrentar-al-coronavirus-covid-19/> (el 21 de marzo de 2023).

- Secretaría de salud. 2020. “Sector Salud suscribe convenio con hospitales privados para hacer frente a la pandemia de COVID-19”. <https://www.gob.mx/salud/prensa/105-sector-salud-suscribe-convenio-con-hospitales-privados-para-hacer-frente-a-la-pandemia-de-covid-19> (el 24 de abril de 2023).
- De Sousa de Lima, Bruna Daniella, Lucas Benedito Fogaça Rabito, Mara Cristina Nishikawa Yagi, Maria Clara Giorio Dutra Kreling, Aline Franco da Rocha, y Márcia Eiko Karino. 2023. “Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com covid-19 internados em um hospital universitário referência”. *Enfermería Global* 22(2): 257–96. doi:10.6018/eglobal.544171.
- Taboada, M., N. Rodríguez, M. Díaz-Vieito, M.J. Domínguez, A. Casal, V. Riveiro, A. Cariñena, et al. 2022. “Calidad de vida y síntomas persistentes tras hospitalización por COVID-19. Estudio observacional prospectivo comparando pacientes con o sin ingreso en UCI”. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 69(6): 326–35. doi:10.1016/j.redar.2021.05.009.
- Valenzuela Casquino, Karen, Amadeo Espinoza Venero, y Jean Carlos Quispe Galvez. 2020. “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)* 21(1): e1370. doi:10.24265/horizmed.2021.v21n1.05.
- Vincent, Martin J, Eric Bergeron, Suzanne Benjannet, Bobbie R Erickson, Pierre E Rollin, Thomas G Ksiazek, Nabil G Seidah, y Stuart T Nichol. 2005. “Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.” *Virology journal* 2: 69. doi:10.1186/1743-422X-2-69.
- V’kovski, Philip, Annika Kratzel, Silvio Steiner, Hanspeter Stalder, y Volker Thiel. 2021. “Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2”. *Nature Reviews Microbiology* 19(3): 155–70. doi:10.1038/s41579-020-00468-6.
- World Health Organization. 2023. “WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard”. <https://covid19.who.int> (el 17 de mayo de 2023).
- Xu, Xiaoling, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, et al. 2020. “Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117(20): 10970–75. doi:10.1073/pnas.2005615117.
- Yang, Xiaobo, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia’an Xia, Hong Liu, Yongran Wu, et al. 2020a. “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study”. *The Lancet Respiratory Medicine* 8(5): 475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Yang, Xiaobo, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia’an Xia, Hong Liu, Yongran Wu, et al. 2020b. “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study”. *The Lancet Respiratory Medicine* 8(5): 475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Zhang, Jin-jin, Xiang Dong, Guang-hui Liu, y Ya-dong Gao. 2022. “Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality”. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 64(1): 90–107. doi:10.1007/s12016-022-08921-5.