



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad: Xochimilco

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Licenciatura en Química Farmacéutico Biólogo

Informe de Servicio Social:

Revisión Narrativa-Sistemática: seguridad (reacciones y eventos adversos) del abordaje terapéutico en pacientes con COVID-19

Alumna: Aketzali Vega Pavón

Matricula: 2153023951

Asesor interno: M. en C. Alma E. Ibarra Cázares. No. Eco.

Asesor externo: Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. No. Eco.17902

Lugar en donde se realizó el servicio social:

Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

Fecha de inicio: 03-noviembre-2020

Fecha de término: 03 mayo-2021

Junio 2021

RESUMEN	3
ABSTRAC	4
1.0 Introducción	5
2.0 Antecedentes	6
2.1 SARS-CoV-2 causante de la enfermedad Covid-19	6
2.2 Comorbilidades	9
2.2.1 Comorbilidades y COVID-19	9
2.3 COVID Y DIABETES MELLITUS	11
2.4 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL	12
2.5 OBESIDAD Y COVID-19	13
2.6 ASMA Y EPOC EN COVID-19	14
2.7 CÁNCER E INMUNOSUPRESIÓN Y COVID-19	15
2.8 Tratamiento empleado para el Covid-19	17
2.8.1 Antivirales	19
2.8.2 Inmunosupresores	20
2.8.3 Antihelmínticos.....	21
2.8.4 Corticoesteroides.....	21
2.8.5 Antibacterianos.....	21
2.8.6 Antiparasitarios - Anti protozoarios	22
2.8.7 Antineoplásico	22
2.8.8 Antigotoso/ Antimitótico	22
2.8.9 Analgésicos	22
2.8.10 Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)	23
2.8.11 Antihipertensivo- Antagonista de la angiotensina II (ARA II)	23
2.8.12 Vitaminas	23
2.8.13 Plasma de pacientes convalecientes	23
3.0 Objetivo general y objetivos específicos	24
3.1 Objetivo general	24
3.1.1 Objetivos específicos	24
4.0 Metodología	24
4.1 Criterios inclusión	25
4.2 Criterios exclusión	25
5.0 Resultados y análisis de resultados	26
6.0 Conclusiones	30
7.0 Bibliografía	32
8.0 Agradecimientos	36

RESUMEN

En noviembre de 2019 en la provincia de Wuhan, China, comenzó a proliferar una nueva enfermedad, que después de meses de expansión por el mundo y de investigación se reconoció que era una enfermedad de origen viral, identificando el virus con el nombre de “SARS-Cov-2”, naciendo así una nueva enfermedad denominada “COVID-19”, en poco tiempo se declaró a nivel mundial un estado de alarma por la nueva enfermedad. Hasta el momento se ha desconocido el verdadero origen de este nuevo virus. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), concluyó que los síntomas pueden ser leves desde: dolor de cabeza, dolor de garganta, pérdida del sentido del olfato, pérdida del sentido del gusto, ojos irritados, erupciones cutáneas o pérdida de coloración de los dedos de las manos y de los pies; y también síntomas más severos como: dificultad para respirar o sensación de falta de aire, dolor o presión en el pecho, incapacidad para hablar o moverse. De las principales afecciones reconocidas fueron directas al sistema respiratorio, principalmente afectando a los pulmones. Con base en los pacientes que fueron contrayendo el virus, se observó que existen algunas comorbilidades que contribuían a que la infección pudiera complicarse como lo son: la obesidad de la cual se tienen diversos argumentos para explicar el porque de las complicaciones, la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, asma, EPOC, cáncer e inmunosupresiones. Otro de los principales retos para entender y tratar esta nueva enfermedad fue definir un abordaje terapéutico adecuado; Desde que se declaró la pandemia diversas instituciones de salud a nivel mundial han propuesto fármacos con los que se observaron mejorías como son: Antivirales, Inmunosupresores, Antihelmínticos, corticoesteroides, Antibacterianos, Antiparasitarios y Antiprotozoarios, Antineoplásicos, Anti gotoso, Analgésicos, Anti-inflamatorios no esteroideos, Antihipertensivo, Vitaminas y plasma de pacientes convalecientes; De los cuales se tuvo que evaluar su efectividad a sí como que tan seguro era poder administrarlo a los pacientes y bajo diferentes condiciones en las que se encuentra el paciente para así poder decidir el mejor tratamiento.

ABSTRAC

In November 2019 in the province of Wuhan, China, a new disease began to proliferate, which after months of expansion around the world and research was recognized as a disease of viral origin, identifying the virus with the name of "SARS -Cov-2 ", thus being born a new disease called " COVID-19 ", in a short time a state of alarm was declared worldwide due to the new disease. So far the true origin of this new virus has been unknown. According to the World Health Organization (WHO), it concluded that the symptoms can be mild from: headache, sore throat, loss of the sense of smell, loss of the sense of taste, irritated eyes, skin rashes or loss of color of fingers and toes; and also more severe symptoms such as: shortness of breath or feeling short of breath, pain or pressure in the chest, inability to speak or move. Of the main conditions recognized were direct to the respiratory system, mainly affecting the lungs. Based on the patients who were contracting the virus, it was observed that there are some comorbidities that contributed to the infection being complicated, such as: obesity, for which there are various arguments to explain why the complications, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, high blood pressure, asthma, COPD, cancer and immunosuppressions. Another of the main challenges to understand and treat this new disease was to define an adequate therapeutic approach; Since the pandemic was declared, various health institutions around the world have proposed drugs with which improvements were observed, such as: Antivirals, Immunosuppressants, Anthelmintics, corticosteroids, Antibacterials, Antiparasitics and Antiprotozoa, Antineoplastic, Anti-gout, Analgesics, Anti-inflammatory drugs. steroids, antihypertensive, vitamins and plasma from convalescent patients; Of which its effectiveness had to be evaluated as well as how safe it was to be able to administer it to patients and under different conditions in which the patient is in order to decide the best treatment.

1.0 Introducción

Wuhan es una provincia en China, que se volvió el centro de atención a nivel mundial, después de que a finales del 2019 comenzará el brote de una nueva enfermedad, teniendo como síntomas característicos afecciones en vías respiratorias. Después de meses de investigación se descubrió que el agente causal de esta nueva enfermedad es un virus, el cual ya existía, pero que por diversos factores mutó, llamándolo así SARS-CoV-2, y a la nueva enfermedad se le llamó COVID-19. Poco tiempo después se declaró un estado de alerta sanitaria a nivel mundial. Hasta mayo de 2021 se sigue descubriendo diversos factores que ayudan a la proliferación del virus.

Al ser una enfermedad que jamás se había visto, los abordajes terapéuticos que se habían estado utilizando, eran inciertos, ya que hasta el día de hoy no existe algún tratamiento específico para la COVID-19. Gracias a la observación los médicos atendían los síntomas según se iban presentando, ante esta situación de emergencia las diferentes organizaciones e instituciones nacionales e internacionales relacionadas con la regulación farmacéutica, autorizaron un listado de medicamentos para el uso en pacientes con COVID-19. Gracias a este listado de medicamentos se tuvo un avance, al paso de los meses el personal hospitalario comenzó a notar que algunos fármacos tenían mejores efectos que otros, también que notaron que los pacientes con enfermedades crónico-degenerativas tenían altas probabilidades de que sus síntomas fueran más graves y que no todos los medicamentos autorizados funcionaban igual en pacientes con ciertas enfermedades, teniendo como un problema a evaluar la seguridad y la eficacia de estos abordajes terapéuticos.

En este sentido, esta revisión narrativa-sistemática se enfocó a realizar una búsqueda bibliográfica acerca de algunos de los medicamentos más utilizados en el tratamiento de la COVID-19, mediante diversas bases de datos y buscadores científicos. Se recopiló información sobre los principales eventos y reacciones adversas que pudieran sufrir los pacientes, así como las comorbilidades y el riesgo que representa para que pueda evolucionar a un cuadro clínico grave. Los medicamentos con eventos y reacciones adversas más graves se investigaron con más detalle para poder evaluar las dosis y el tiempo de tratamiento son significativamente elevados para producir daños en los pacientes a largo plazo, y que tan graves podrían ser estas afecciones.

2.0 Antecedentes

2.1 SARS-CoV-2 causante de la enfermedad Covid-19

Los coronavirus son una familia extensa de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común, hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) (OMS, 2020).

El SARS-CoV-2 apareció en China en diciembre de 2019, provocando una enfermedad llamada COVID-19, que se extendió por todo el mundo siendo declarada pandemia global por la Organización Mundial de la Salud (Gobierno CDMX, 2020).

Diversas investigaciones están enfocando su esfuerzo en la búsqueda de los reservorios naturales e intermediarios del virus; las investigaciones recientes indican que el genoma de este nuevo virus se parece a los coronavirus encontrados en murciélagos (Celso-Ramos, 2020). El SARS-CoV-2 es un tipo de virus pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, de la subfamilia *Orthocoronavirinae* (CoV), y se dividen en cuatro géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*.

La caracterización genómica de los primeros dos, muestran que probablemente su origen genético venga de murciélagos y roedores. Se ha descubierto que SARS-CoV-2 tiene un 89% de coincidencia genética con CoVZXC21, un coronavirus de murciélago y un 82% con SARS-CoV, en humanos. Estos análisis sugieren que el SARS-CoV-2 evolucionó del coronavirus de murciélago. Pertenece por la tanto a los *betacoronavirus*.

Por otro lado, se desconoce si ha habido un animal intermedio entre el murciélago y el humano que haya amplificado el potencial de virus. Esto se conoce como vector de transmisión. En este vector, se podría haber producido la mutación necesaria para que el virus pase a humanos (Acalá, 2020), ver fig. 1.

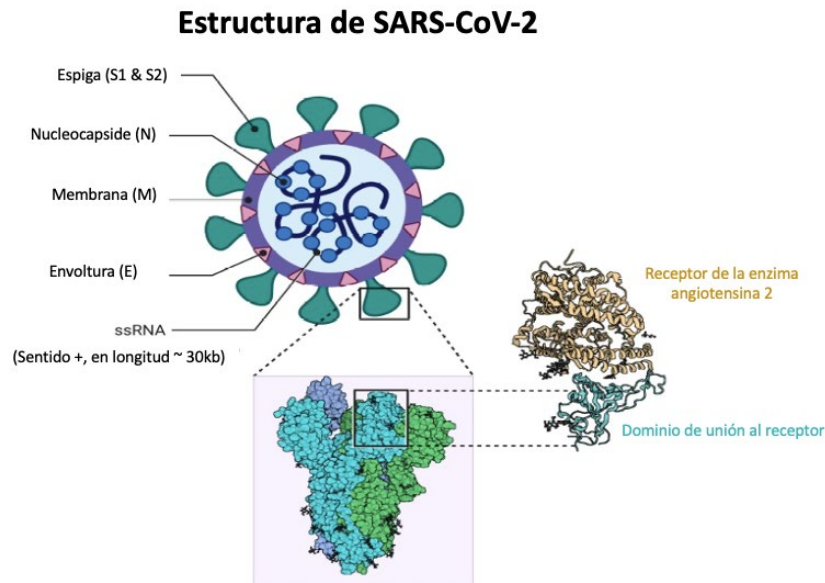


Figura 1. Estructura SARS-CoV-2. Alcalá, G (2020) Origen del SARS-CoV-2 (covid-19)
Recuperado de <https://gloriaalcala.com/origen-del-sars-cov-2/>

Los mecanismos de fisiopatología y virulencia de los CoV y, por lo tanto, también del SARS-CoV-2 tienen vínculos con la función de los nsps y las proteínas estructurales (Cascella , Rajnik, Cuomo, Dulebohn, & Di Napoli, 2020).

El dominio de unión al receptor (RBD) se une libremente entre los virus, por lo tanto, el virus puede infectar múltiples huéspedes. Otros coronavirus reconocen principalmente a las aminopeptidasas o carbohidratos como un receptor clave para la entrada a las células humanas, mientras que el SARS-CoV y el MERS-CoV reconocen las exopeptidasas. El mecanismo de entrada de un coronavirus depende de las proteasas celulares que incluyen la proteasa similar a la tripsina de las vías respiratorias humanas (HAT), las cathepsinas y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que dividen la proteína espiga y establecen más cambios de penetración (Shereen, Khan, Kazmi, Bashir, & Siddique, 2020).

El mecanismo de invasión de las células humanas se realiza mediante la unión al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2). Las células de los pulmones que expresan dicho receptor son la diana principal del SARS-CoV-2, si bien estos receptores se expresan también en otros tejidos como el riñón y otros órganos. La proteína S del SARSCoV-2 conforma una estructura tridimensional en la región RBD (del inglés: receptor-binding domain). De este modo, el residuo de glutamina 394 de dicha región es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor humano de la ECA2. El ciclo vital del SARS-CoV-2 se inicia una vez la proteína S se liga al receptor celular de la ECA28. Una vez unida al receptor, se produce un cambio en la conformación de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura

vírica con la membrana celular. De ese modo, el SARS-CoV-2 libera su ARN en la célula huésped. El ARN genómico se traduce en poliproteínas helicadas ppa1a y pp1b, que a su vez se escinden en otras proteínas menores mediante la acción de proteinasas virales. A continuación, las polimerasas inician la síntesis de ARN mensajeros sub genómicos mediante un procedimiento de transcripción discontinua que finalmente se traducen en proteínas víricas. A su vez, las proteínas víricas y el ARN genómico se ensamblan en viriones en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi, y, transportados vía vesículas, se liberan fuera de la célula (Arcod, 2020), ver fig. 2.

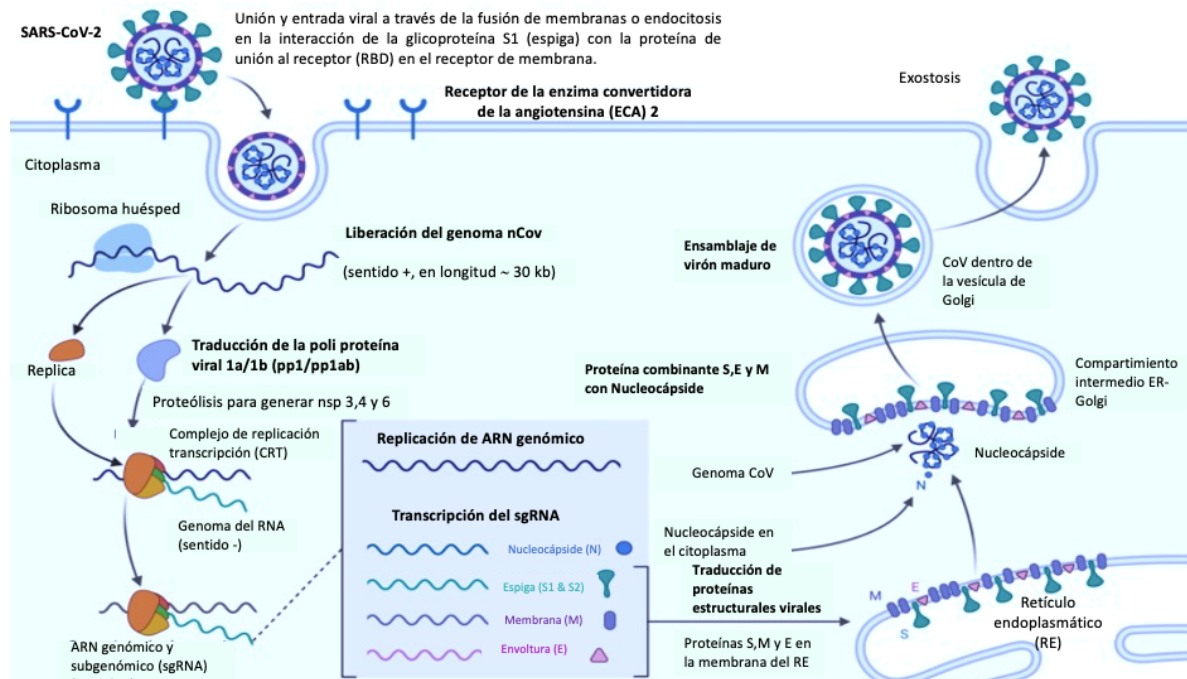


Figura 2. Ciclo propuesto de replicación de SARS-CoV-2. Alcalá, G (2020) Origen del SARS-CoV-2 (Covid-19) Recuperado de: <https://gloriaalcala.com/origen-del-sars-cov-2/>

La sintomatología de la infección por SARS-CoV-2 causante de la enfermedad por Covid-19 son

- Más habituales: fiebre, tos seca y cansancio
- Síntomas menos comunes: molestias y dolores, dolor de garganta, diarrea, conjuntivitis, dolor de cabeza, pérdida del sentido del olfato o del gusto (anosmia y disgeusia), erupciones cutáneas o pérdida del color en los dedos de las manos o de los pies.
- Síntomas graves: dificultad para respirar o sensación de falta de aire, dolor o presión en el pecho, incapacidad para hablar o moverse

Las personas que se contagian empiezan a presentar síntomas en un plazo de 5 a 6 días después que se infectan, pero pueden tardar hasta 14 días (OMS, 2020).

El contexto en México, emerge el primer caso confirmado de SARS-CoV-2 el 27 de febrero de 2020 y para el 19 de marzo se presenta la primera defunción por este virus.

Al 20 de octubre del 2020 en México se tienen 860,714 casos confirmados, 1,032,997 casos negativos, 314,126 casos sospechosos, 86,893 defunciones, 637,584 casos recuperados y 28,485 casos activos (Gobierno CDMX, 2020).

Por lo anterior, México se encuentra entre unos de los 10 países más afectados por esta enfermedad. (OMS, 2020).

Al momento, no existe un tratamiento específico para el manejo de los pacientes con COVID-19. Los medicamentos que muestran evidencia de resultados clínicos son: hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina, remdesivir, danoprevir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, corticoesteroides y tocilizumab. Sin embargo, el nivel de evidencia para la mayoría de los estudios de estos medicamentos es bajo. Se sugiere tomar con cautela la información proporcionada para la toma de decisiones, y evaluar siempre los riesgos de la administración fuera de indicación y el uso compasivo en los pacientes a los que se les administran estos medicamentos (Secretaría de salud México, 2020)

2.2 Comorbilidades

¿Qué son las comorbilidades? se aplica cuando una persona sufre dos o más trastornos o enfermedades, que pueden presentarse al mismo tiempo o uno después del otro. La comorbilidad también implica cierta interacción entre las enfermedades, la cual puede hacer que ambas empeoren (NIDA, 2019)

2.2.1 Comorbilidades y COVID-19

Las poblaciones que corren un mayor riesgo de contraer Covid-19 grave son aquellas que tienen al menos una condición de salud subyacente. También se estima que la población de alto riesgo, se incluyen aquellos que requerirían hospitalización si se infectaran.

Se sabe que el riesgo de COVID-19 es grave si una persona que se infecta es de edad avanzada y en aquellos con condiciones de salud subyacentes. Las condiciones asociadas con un mayor riesgo de COVID-19 grave, según las guías publicadas por la OMS, del Center of Disease Control and Prevention (CDC) y Public Health England (PHE)

1. Enfermedad cardiovascular
2. Enfermedad renal crónica
3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
4. Enfermedad hepática crónica
5. Diabetes
6. Cánceres con inmunosupresión directa
7. Cánceres sin inmunosupresión directa, pero con posible inmunosupresión causada por el tratamiento
8. VIH/SIDA
9. Tuberculosis (activa)
10. Trastornos neurológicos crónicos
11. Trastornos de células falciformes
12. Consumo de tabaco
13. Obesidad severa (IMC ≥ 40)
14. Hipertensión (OPS, 2020)

Cifras oficiales revelaron que 14.29% de las víctimas mortales de Covid-19 sufrían obesidad e inmunosupresión más del 40% tenía diabetes o hipertensión, el 57.14% consumía tabaco y únicamente 3 de estas no tenía ninguna comorbilidad.

Por lo general una persona con diabetes, en comparación con una sana, presenta síntomas más severos cuando sufre una infección viral. Si el paciente tiene una diabetes mal controlada, entonces existen niveles altos de glucosa en sangre de manera crónica, lo que afecta el sistema inmunológico, ocasionando que los mecanismos de defensa del organismo se alteren por ende se presenta una mayor propensión a que Covid-19 se desarrolle de una manera más agresiva (PISA, 2020). Las manifestaciones clínicas de Covid-19 son heterogéneas.

Se informó que 20-51% de los pacientes que ingresaron tenían al menos una comorbilidad: diabetes (10-20%), hipertensión (10-15%), y otras enfermedades cerebrovasculares (7-40%), siendo las más comunes. Estudios previos han demostrado que la presencia de alguna comorbilidad ha sido asociada con un riesgo 3-4 veces mayor de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda. (Wei-jie; et al, 2020)

En general, los análisis mostraron que la hospitalización y la hospitalización grave estaban asociados con la edad avanzada. Un tercio de los casos de Covid-19 reportaron al menos una comorbilidad. (OPS/OMS, 2020)

2.3 COVID Y DIABETES MELLITUS

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hipoglucemia

La diabetes tipo 1 (anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil) se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina

La diabetes tipo 2 (llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del adulto) tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina. Lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física

La diabetes gestacional corresponde a una hiperglicemia que se detecta por primera vez durante el embarazo (OMS, 2016).

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor ECA-2 para ingresar a las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón, corazón, vasos sanguíneos entre otros tejidos. La ECA fragmenta a la angiotensina I convirtiéndola en angiotensina 11 que, a su vez produce efectos vasoconstrictores proinflamatorios y prooxidantes. En contraste, la ECA-2 degrada la angiotensina 1 en angiotensina 1-7 que posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, y la angiotensina II en angiotensina 1-9.

La inflamación crónica, el aumento de la actividad de coagulación, el deterioro de la respuesta inmune y el posible daño pancreático directo por SARS-COV-2 estarían entre los mecanismos subyacentes relacionados a la evolución desfavorable de COVID-19 en diabetes mellitus

Los IECA y ARA-II, fármacos ampliamente utilizados en pacientes con diabetes, están actualmente siendo estudiados ya que existen una gran controversia sobre si su uso podría ser perjudicial o beneficioso en relación a la Covid-19.

Esto se debe a que la enzima receptora de la angiotensina 2 (ACE2) como puerta de entrada del SARS-CoV-2 a las células epiteliales alveolares en el pulmón, funcionando como un receptor de alta afinidad y un co-transportador para el virus Este receptor habitualmente se encarga de contrarregular la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona degradando la angiotensina II (Piñar-Gutiérrez, A; Lara-Rodríguez, I & Mangas-Cruz, M; 2020)

2.4 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos se clasifican en:

- Hipertensión arterial (presión alta)
- Cardiopatía coronaria (infarto al miocardio)
- Enfermedad cerebrovascular (apoplejía)
- Enfermedad vascular periférica
- Insuficiencia cardíaca
- Cardiopatía reumática
- Cardiopatía congénita
- Miocardiopatías

La hipertensión arterial también es conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Cada vez que el corazón late, bombea sangre a los vasos que llevan la sangre a todas las partes del cuerpo. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón. Cuanto más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear

La mayoría de las personas con hipertensión no muestra ningún síntoma. En ocasiones, la hipertensión causa síntomas como dolor de cabeza, dificultad respiratoria, vértigos, dolor torácico, palpitaciones del corazón y, a la larga, una insuficiencia cardíaca (OMS, 2020)

La Covid-19 puede producir daño y disfunción miocárdica. De hecho, a elevación de la troponina y las anomalías electrocardiográficas son hallazgos frecuentes. Un análisis de pacientes de China subraya lesión cardíaca en la Covid-19 severa. El curso de la enfermedad de la enfermedad fue más acelerado ante la presencia de lesión cardíaca.

La interacción del SARS-CoV-2 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); el SARS-CoV-2 requiere la ACE2 para entrar a la célula pudiendo favorecer los niveles altos la infección. Como contrapartida, la depleción de la ACE2, permite la sobreexpresión de mecanismos inflamatorios dependientes de la angiotensina2, pudiendo favorecer las formas severas de la infección. Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los bloqueantes del receptor de angiotensina 2 (ARA) pueden aumentar los niveles de ACE2 y, en consecuencia, podrían favorecer la infección como proteger el desarrollo de formas severas. Los hipertensos bajo tratamiento con IEC o ARA tendrían menos probabilidades de desarrollar formas severas.

La enzima convertora de la angiotensina actúa como receptor del SARS-CoV-2 propiciado su entrada a sus células diana. Los individuos hipertensos presentan un curso evolutivo más desfavorable de la afección del virus. No es aconsejable la suspensión del tratamiento con inhibidores de la enzima convertora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina en paciente con Covid-19 y antecedente de hipertensión arterial debido a los beneficios cardiovasculares que estos brindan. (Giralt-Herrera; Rojas-Velázquez & Leiva-Enríquez, 2020)

De momento se han registrado varios ensayos clínicos que evaluarán la acción de ARA y de IECA sobre la evolución de la infección viral. No hay suficiente evidencia científica para sustentar ni la discontinuación ni el uso de IECA o de Ara en pacientes con Covid-19. Estos fármacos deben iniciarse o mantenerse de acuerdo con las guías actuales, independientemente del estado de infección por SARS-CoV-2 (Salazar M, Barochiner J, Espeche W & Ennis I; 2020).

2.5 OBESIDAD Y COVID-19

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Una forma simple de medir la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), esto es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Una persona con IMC igual o superior a 30 es considerada obesa y con un IMC igual o superior a 25 es considerada con sobrepeso. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la diabetes, enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

Alguna vez considerados problemas de países con ingresos altos, el sobrepeso está en aumento en los países con ingresos bajos y medios, especialmente en las áreas urbanas. (OMS, 2020).

Datos procedentes de Francia de personas ingresadas con Covid-19 indican que los pacientes con obesidad severa ($IMC \geq 35$) requieren con más frecuencia ventilación mecánica invasiva, independientemente de la edad, el sexo, la diabetes y la hipertensión arterial.

Un estudio de 4.103 pacientes con covid-19 en Nueva York asocia significativamente la obesidad con la necesidad de hospitalización y el estado crítico de los pacientes (cuidados intensivos, ventilación mecánica y/o muerte), independientemente de otras comorbilidades. La prevalencia de obesidad en los pacientes hospitalizados fue de un 40% mientras que en el grupo de los no hospitalizados fue del 14%.

Existen diversos mecanismos biológicos mediante los cuales la enfermedad Covid-19 puede afectar más a personas con obesidad. Uno de estos mecanismos es la

inflamación crónica originada por el exceso de tejido adiposo con personas con obesidad. Covid-19 pueda exacerbar aún más la inflamación, exponiéndolos a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes en comparación con los sujetos delgados. Esta inflamación puede producir una disfunción metabólica que puede conducir entre otras patologías, a dislipidemias, resistencia a la insulina diabetes tipo2, hipertensión y enfermedad cardiovascular que también se han considerado factores de riesgo de Covid-19

Otro rasgo común es la deficiencia de vitamina D, que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune. La suplementación con vitamina D puede prevenir infecciones respiratorias a través de varias funciones inmunorreguladoras, incluida la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias por parte del sistema inmune innato, lo que reduce el riesgo de una tormenta de citocinas que provoque neumonía. Algunos estudios sugieren que la deficiencia de vitamina D podría potencialmente participar en el vínculo entre la obesidad y una mayor susceptibilidad a complicaciones y mortalidad debido a Covid-19.

Se está considerando la posibilidad de que las personas con obesidad de que puedan ser más contagiosas. En concreto, basándose en estudios previos sobre la gripe, los investigadores proponen 3 mecanismos potenciales que podrían incrementar la contagiosidad relativa de estas personas. Primero, estudios previos sobre la gripe A han puesto en manifiesto que las personas con obesidad tardan más en eliminar el virus. Segundo, la capacidad limitada y retrasada de producir interferones de las personas con obesidad contribuye a un microambiente que favorece la aparición de nuevas cepas de virus más virulentas. Tercero, se ha encontrado una correlación positiva entre el IMC y la cantidad de virus infeccioso en el alimento exhalado. Todo esto hace sospechar que las personas con obesidad podrían tener una capacidad mayor para infectar a otros y que las familias y comunidades con más prevalencia de obesidad podrían tener mayor exposición viral (Petrova D & ET AL, 2020).

2.6 ASMA Y EPOC EN COVID-19

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es una sola enfermedad, si no un concepto general que designa diversas dolencias pulmonares crónicas que limitan el flujo de aire en los pulmones. Los términos más comunes “bronquitis crónica” y “enfisema”

Los síntomas más comunes son la disnea, o “falta de aliento”, una excesiva producción de esputo y una tos crónica, sin embargo, la EPOC no es sólo la “tos del

fumador”, si no una enfermedad pulmonar potencialmente mortal que conduce de forma progresiva a la muerte (OMS, 2020)

El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra. En algunas personas se agravan durante la actividad física o por la noche.

Durante un ataque de asma el revestimiento de los bronquios se inflama, lo que provoca un estrechamiento de las vías respiratorias y una disminución del flujo de aire que entra y sale a los pulmones. Los síntomas recurrentes causa insomnio, fatiga diurna y una disminución de la actividad y absentismo escolar y laboral. (OMS, 2020)

Se ha considerado que los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas tienen un riesgo elevado de requerir ingreso hospitalario por procesos víricos de transmisión respiratoria. Podría sospecharse que la EPOC tiene mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 debido a que este virus utiliza como vía de entrada el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE-2) y la expresión de esta enzima esta incrementada por pacientes con EPOC

La posibilidad de que el tratamiento inhalado influya en el riesgo de la infección por SARS-CoV-2 no se basa solo en datos de prevalencia en ingresados con Covid-19. En modelos in vitro, los corticoides inhalados (solos o en combinación con broncodilatadores) han sido capaces de suprimir la replicación de coronavirus y producción de citocinas. Por lo tanto, quizá podría plantearse también la posibilidad de evaluar un potencial papel protector frente al SARS-CoV-2 del uso de estos fármacos (García-Pachón E, et al. 2020)

2.7 CÁNCER E INMUNOSUPRESIÓN Y COVID-19

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo del tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana (OMS, 2020).

La inmunosupresión se define como la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato (la inflamación), que puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma intencional mediante el uso de medicamentos (inmunosupresores) u otros tratamientos como radiación o cirugía, con el propósito de prevenir o tratar el rechazo de un trasplante o una enfermedad autoinmune (Abbas K, Lichtman A.H, Pillari S; 2017)

Los pacientes con cáncer pueden estar inmunodeprimidos por los efectos de la terapia antineoplásica, los medicamentos de apoyo como los esteroides y las propiedades inmunosupresoras del cáncer en sí, también pueden tener una respuesta inmunitaria (Kuderer N, et al., 2020).

Dada la fisiopatogenia que hasta el momento se conoce de la infección por el SARS-CoV-2, permitiría plantear dos hipótesis: se podría suponer un posible beneficio, ya que este estado de inmunosupresión, podría evitar esa respuesta inmune no controlada o “tormenta de citocinas” pero, por otro lado, igualmente es claro que por estudios previos el uso o estado de inmunosupresor se asocia con un mayor riesgo de infecciones.

Hasta el momento el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), y otras agencias internacionales incluyeron los factores de mal pronóstico en pacientes con algún grado de inmunosupresión, ver tabla 1.

Tabla 1. afecciones principales de condiciones de inmunosupresión y COVID-19

Condición	Covid-19/ tratamientos
Trasplante	La enfermedad tiene una presentación similar a los pacientes no trasplantado; evidenciando respuesta inflamatoria inicial atenuada
Enfermedades neurológicas	Los mecanismos de respuesta ante infecciones virales se basan en la inhibición de la infección por interferones tipo 1 y la muerte de las células infectadas por linfocitos NK, la generación de anticuerpos bloquea a la unión y entrada del virus a las células y la eliminación de células infectadas por las células T citotóxicas, los diferentes medicamentos usados actualmente podrían en mayor o menor medida alterar la respuesta inmune para enfrentar la infección por SARS-CoV-2
VIH	Tratamientos antiretrovirales, puede inhibir la replicación del SARS-CoV-2, así como la inhibición de la replicación del VIH, permitiendo una leve activación del sistema inmune capaz de responder al SARS-CoV-2 Respuesta clínica favorable con pacientes bien controlados Mayor incidencia en muertes con pacientes no controlados

Los objetivos terapéuticos son dirigidos a diferentes niveles: inhibición de la entrada del virus a la célula, inhibición de la fusión de la envoltura viral a la membrana, inhibición de la transcripción de la IL-6 para prevenir la tormenta de citocinas.

La Cloroquina e hidroxicloroquina demostraron bloquear al SARS-CoV2 in vitro por lo que se indicó su uso para el manejo de la infección por Covid-19.

Un ensayo en Reino Unido concluye que no hay un efecto beneficioso en el uso de antimaláricos en los pacientes hospitalizados por lo que dejaron de incluirlos (Cajamarca-Baron J, et al., 2020)

2.8 Tratamiento empleado para el Covid-19

Con base en la evidencia científica y en la experiencia de otros países enfrentado la enfermedad Covid-19, en México se han utilizado diferentes fármacos de variadas clasificaciones. En la tabla 2 se exponen algunos de los medicamentos utilizados en México, así como su clasificación farmacológica y mecanismos de acción contra el virus del SARS-CoV-2.

Tabla 2. Clasificación de fármacos utilizados para la enfermedad Covid-19		
Clasificación	Observaciones generales	Fármacos
Antivirales	Se propone el uso de inhibidores de JAK2 (por ej. fedratinib, usado en mielo fibrosis) (38) para restringir la función inflamatoria de Th17. Debido a que la IL-6 y la IL-23 activan a STAT3 a través de JAK2, junto a estos inhibidores (Lozada-Requena & Nuñez-Ponce, 2020).	Lopinavir/ritonavir
		Umifenovir
		Danoprevir
		Oseltavir
		Favipiravir
		Remdesivir
Inmunosupresores	Son potenciales herramientas terapéuticas que podrían ser dirigidos específicamente al dominio de unión al receptor de la proteína S o también a la proteína receptora ACE2 de tal manera que en ambos casos se bloquearía el ingreso viral (Lozada-Requena & Nuñez-Ponce, 2020).	Bacicitinib
		Talidomida
		Tocilizumab
		Eculizumab
		Interferon beta
		Anakinara
Corticoesteroides	Suprimen la inflamación pulmonar, pero también	Metilprednisolona

	inhiben la respuesta inmunitaria y el aclaramiento del patógeno ARN viral (Pizón-Tovar & Castellanos-Bueno, 2020).	Dexametasona
Antibacterianos	Reduce la secreción de citocinas inflamatorias (IL-6 e IL-8) en las células epiteliales y del factor de crecimiento fibroblástico en las células del músculo liso de las vías respiratorias (Valdivia-Gómez et al, 2020).	Azitromicina
Antihelmínticos/ Antiparasitarios	Aumenta el pH de las vacuolas intracelulares y las destruye Altera las vías de degradación de proteínas, lo que interfiere con la fusión virus / célula. Altera las vías de degradación de proteínas, lo que interfiere con la fusión virus / células respiratorias (Valdivia-Gómez et al, 2020).	Ivermectina
		Hidroxicloroquina
		Cloroquina
Antineoplásico	Inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK1 y JAK2) (Valdivia-Gómez et al, 2020).	Ruxolitinib
Anti gotoso	Inhibidor de interleucinas respiratorias (Valdivia-Gómez et al, 2020).	Colchicina
AINE	Tratamiento de síntomas	Ibuprofeno
		Nimesulida
Antihipertensivo ARA II	Los tejidos o células cardiovasculares que expresan ECA2 tienen un riesgo potencial de infección por SARS-CoV-2; sin embargo, otros factores, incluida la expresión de las	Losartán

	proteasas del huésped que promueven la infección, también son necesarios para el ingreso del virus al huésped (Bevacqua & Perrone, 2020)	
Vitamina	Sistema inmunológico	Ácido ascórbico
Alternos	Contiene anticuerpos específicos anti SARS-Cov-2 que neutralizan al virus Estimula la citotoxicidad de linfocitos T mediada por anticuerpos Estimula la fagocitosis del virus (Valdivia-Gómez et al, 2020).	Plasma de pacientes convalecientes.

2.8.1 Antivirales

- Lopinavir/remdesivir: utilizado para el tratamiento de infecciones por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un inhibidor de la proteasa de aspartato. RAM: problemas gastrointestinales, dermatológicos, hepático, respiratorio, cardiovascular, en el sistema nerviosos central e hipersensibilidades
- Umifenovir: utilizado para Influenza A, B, adenovirus y poli virus. Bloquea la fusión viral con la membrana objetivo, proporcionando así la entrada viral en las células objetivo.
RAM: hiperbilirrubinemia, síntomas gastrointestinales leves (diarrea, náuseas).
- Danoprevir: utilizado para el tratamiento para Hepatitis C. Es un inhibidor de la proteasa NS3
RAM: anemia, fatiga, fiebre y dolor de cabeza
- Oseltavir: utilizado para el tratamiento de la Influenza. Inhibe la neuraminidasa del virus y la reproducción viral.
RAM: problemas gastrointestinales, en el sistema nerviosos
- Favipiravir: utilizado en el tratamiento para Influenza, fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental. Inhibe de forma selectiva y potente al ARN polimerasa.
RAM: afecciones gastrointestinales, sistema endócrino, sistema metabólico, hematológico, oncológico y hepático.

- Remdesivir: utilizado para el tratamiento de Malaria y Ébola. Actúa como un análogo de adenosina trifosfato y compite por la incorporación en las cadenas de ARN por la ARN polimerasa
RAM: problemas en el sistema endocrino, hepático y renal.

2.8.2 Inmunosupresores

- Baricitinib: utilizado en el tratamiento de Artritis reumatoide. Inhibidor de NAK con una afinidad particularmente alta por AAK1. Inhibidor/Inmunosupresor selectivo y reversible de JAK1 y JAK2
RAM: problemas en el aparato respiratorio, gastrointestinal, hepático, hematológico, infecciones por herpes zoster.
- Talidomida: utilizado en el tratamiento por infecciones de VIH y tratamiento de fibrosis pulmonar. Anti angiogénico, antiinflamatorio, anti fibrótico y antineoplásico. Suprime la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-8
RAM: problemas cardiovasculares, en el sistema nervioso central, dermatológicos, gastrointestinales, neuromuscular y esquelético.
- Tocilizumab: Utilizado en el tratamiento en Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica. Es un anticuerpo monoclonal (inmunosupresor) antagonista del receptor de IL-6.
RAM: problemas cardiovasculares dermatológicos, gastrointestinales, inmunológicos, infección por herpes simple, sistema nervioso y oftálmicos.
- Eculizumab: utilizado en el tratamiento de trastornos de la sangre (Hemoglobina paroxística nocturna, Síndrome urémico hemolítico atípico). Anticuerpo monoclonal inhibidor del complejo anticuerpo IgG monoclonal que se une al complemento de la proteína C5.
RAM: problemas cardiovasculares, sistema nervioso central, dermatológico, endócrino, metabólico, gastrointestinal, hematológico, oncológico y respiratorio.
- Interferón β : utilizado en el tratamiento de la Esclerosis múltiple. Aumenta la actividad de las células T supresoras, reducción de las citocinas proinflamatorias.
RAM: problemas cardiovasculares, dermatológico, gastrointestinal, genitourinario, hematológico, oncológico, hepático, inmunológico y del sistema nervioso central.
- Anakinara: utilizado en el tratamiento de Fiebre mediterránea, gota, pericarditis y artritis reumatoide. Antagonista del receptor de la IL-1. La IL-1 es inducida por estímulos inflamatorios.

RAM: problemas en el Sistema nervioso central, sistema inmunológico, neuromuscular, esquelético, respiratorio, dermatológico y endócrino.

2.8.3 Antihelmínticos

- Ivermectina: utilizado en el tratamiento del virus de Influenza, dengue, Nilo Occidental, Zika y VIH. Inhibidor de la interacción entre la proteína del virus del VIH y el heterodímero importina (IMP1)

RAM: problemas dermatológicos, hematológicos, oncológicos, neuromusculares, esquelético, fiebre, cardiovasculares, del sistema nervioso central y gastrointestinales.

2.8.4 Corticoesteroides

- Metilprednisolona: utilizado en el tratamiento de enfermedades reumáticas enfermedades respiratorias, trastornos endocrino y anemia. Suprime la inflamación y reduce la fiebre

RAM: problemas gastrointestinales, cardiovasculares, inmunológicos, metabólico, musculo esquelético, oftálmicos, moniliasis, síndrome de abstinencia (náuseas, fatiga, anorexia, disnea).

- Dexametasona: utilizado agente antiinflamatorio o inmunosupresor en el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluidas las alérgicas, hematológicas (p. Ej., Trombocitopenia inmune), dermatológicas, neoplásicas (leucemias, linfomas y mieloma múltiple), reumáticas, de origen autoinmune, del sistema nervioso, renal y respiratorio; deficiencia de adrenocorticoides primaria o secundaria (no de primera línea); tratamiento del shock, edema cerebral y como agente de diagnóstico

RAM: problemas cardiovasculares, del sistema nervioso central, dermatológicos, endocrinológicos y metabólicos, gastrointestinales, genitourinario, hematológico y oncológico, hepático, hipersensibilidad, neuromuscular y esquelético.

2.8.5 Antibacterianos

- Azitromicina: utilizado en el tratamiento de acné inflamatorio, bronquitis, bronquitis por trasplante, obstrucción pulmonar crónica, Fibrosis quística, Diarrea infecciosa, endocarditis, *mycobacterias*, neumonía y enfermedades de transmisión sexual. Inhibe la síntesis de proteínas dependientes de ARN, produce que no exista la transpeptidación.

RAM: problemas gastrointestinales, cardiovasculares, dermatológicos, endócrinos, genitourinario y hepático.

2.8.6 Antiparasitarios - Anti protozoarios

- Hidroxicloroquina: utilizado en el tratamiento Dermatitis, Lupus eritematosos, malaria, porfiria, síndrome de Sjögren, coxiella, artritis reumáticas, sorosis, erupciones cutáneas. Cambia el pH de la superficie membranal e inhibe la fusión viral.

RAM: problemas oftálmicos, hematológicos y oncológicos.

- Cloroquina: utilizado en el tratamiento de malaria, amebiasis intestinal y lupus eritematoso. Cambia el pH de la superficie membranal e inhibe la fusión viral.
- RAM: problemas graves cardiovasculares, dermatológicos, endócrino, metabólico, gastrointestinal, hematológico y hepático.

2.8.7 Antineoplásico

- Ruxolitinib: utilizado en el tratamiento de Mielo fibrosis y enfermedad de balsa. Es un inhibidor de la quinasa que inhibe selectivamente las quinasas asociadas a JAK.

RAM: problemas dermatológicos, gastrointestinal, hepático, del sistema nervioso, neuromuscular y respiratorio.

2.8.8 Antigotoso/ Antimitótico

- Colchicina: utilizado en el tratamiento de fiebre mediterránea, artritis, Síndrome de Behçet, gota, pericarditis y vasculitis. Altera las funciones del citoesqueleto al inhibir la polimerización de β -tubulina.

RAM: problemas gastrointestinales, del sistema nerviosos central, endócrinos y respiratorios.

2.8.9 Analgésicos

- Paracetamol: utilizado en el tratamiento del dolor, diálisis peritoneal y hemodiálisis. Activación de las vías inhibitoras serotoninérgicas descendentes en el sistema nervioso central.

RAM: problemas dermatológicos endócrinos, genitourinario, hematológico y hepático.

2.8.10 Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)

- Ibuprofeno: utilizado en el tratamiento de la dismenorrea, gota, osteoartritis, artritis reumatoide, OTC y pericarditis. Analgésico y antipirético. Inhibe de manera reversible las enzimas ciclooxigenasa-1 y 2 (COX-1 y 2).
RAM: problemas hematológico, hepático, cardiovascular, del sistema nervioso central y endócrino.
- Nimesulida: analgésico y antiinflamatorio. Neutraliza al ácido hipocloroso, el cual es el agente más tóxico generado por los neutrófilos durante el proceso inflamatorio.
RAM: problemas gastrointestinales, del sistema nervioso central y dermatológicos.

2.8.11 Antihipertensivo- Antagonista de la angiotensina II (ARA II)

- Losartán: utilizado en el tratamiento del síndrome coronario, falla cardíaca e hipertensión. Interactúa de manera reversible en los receptores AT1 y AT2 de muchos tejidos y tiene una cinética de disociación lenta.
RAM: problemas cardiovasculares, del sistema nervioso central, dermatológico, endócrino, gastrointestinal, genitourinario, neuromuscular y oftálmico.

2.8.12 Vitaminas

- Ácido ascórbico: utilizado en el tratamiento de escorbuto y es un aditivo nutricional parenteral. Es un donante de electrones utilizado para la hidroxilación de colágeno, la biosíntesis de carnitina y la biosíntesis de hormonas / aminoácidos.
RAM: problemas endócrinos, metabólicos y gastrointestinales (UptoDate, 2020).

2.8.13 Plasma de pacientes convalecientes

Utilizado en el tratamiento de pacientes hospitalizados por la enfermedad del Covid-19. En el plasma sanguíneo se encuentran proteínas y anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2.

RAM: no se tienen reportado hasta el momento alguna reacción adversa (IMSS, 2020).

Con base en lo anterior, el propósito de la revisión narrativa y sistemática pretende buscar información y realizar un análisis sobre la seguridad de los abordajes terapéuticos utilizados para el tratamiento contra la infección causada por SARS-CoV-2, que ayudará al personal médico a dar un panorama más completo para tomar una decisión mas objetiva acerca del tratamiento a elegir.

3.0 Objetivo general y objetivos específicos

3.1 Objetivo general

Revisar de forma *narrativa* y sistemática sobre **la seguridad** (reacciones y eventos adversas) del abordaje terapéutico recomendadas por la OMS, agencias regulatorias nacionales e internacionales, los colegios médicos especialistas, farmacéuticos; así como las terapias “fuera de indicación” (off-label) en el manejo de pacientes con COVID-19.

3.1.1 Objetivos específicos

1. Revisión de información científica disponible (artículos y plataformas (Micromedex y UpToDate)) sobre la **seguridad** (reacciones y eventos adversos) en el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19 tanto recomendada, así como las fuera de indicación.
2. Analizar la información científica disponible (artículos y plataformas (Micromedex y UpToDate)) sobre la **seguridad** (reacciones y eventos adversos) en el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19 tanto recomendada, así como las fuera de indicación

4.0 Metodología

Se realizó una revisión exhaustiva sobre la información de los tratamientos utilizados para la enfermedad causada por SARS-CoV-2 (Covid-19), la seguridad, eventos y reacciones adversas que pueden ocasionar, bajo algoritmos de búsqueda como:

- Therapy, covid-19
- Covid-19, off label, therapy
- Ongoing clinical trials, covid-19
- Treatment, covid-19
- Antiviral treatment, covid-19
- Antiviral treatment, covid-19, sars-cov-2

- Covid-19, pediatrics
- Advers events, therapy, covid-19
- Adevents reacciona, therapy, covid-19

Realizándolo en buscadores científicos como son Google Académico, NCBI, PubMed, Clinical Trials, Web of Science, Refseek, SciELO, UpToDate, Micromedex, PLM.

Con el análisis del material se procedió a delimitar a solo aquellos que cumplan con los siguientes criterios:

Durante octubre del 2020 hasta abril de 2021 se realizo la búsqueda de información científica confiable, teniendo un aproximado de 400 artículos los cuales solo fueron tomados en cuenta para esta revisión narrativa 29 artículos y 4 manuales que se citan durante el documento y se puede ver la información completa en la bibliografía.

4.1 Criterios inclusión

- Fecha: desde noviembre 2019 a la fecha (sin descartar información útil y relevante de los últimos 15 años).
- Fármacos autorizados por la OMS o por agencias regulatorias nacionales e internacionales.
- Co-morbilidades: Obesidad mórbida, Diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedades del corazón, EPOC, insuficiencia renal y hepática, inmunodeficiencias, tabaquismo, asma, alcoholismo, alergias.
- Todas las vías de administración y posología utilizadas y recomendadas.
- Pacientes: adultos y poblaciones especiales (pediátricos, embarazo, geriátrico psiquiátricos, neurológicos, inmunocomprometidos).

4.2 Criterios exclusión

- Homeopatía, herbolaria, terapias alternativas (dióxido de cloro), acupuntura, medicina tradicional y complementaria en general.

Una vez recopilada la información necesaria, se elaboraron las tablas con la información sobre los tratamientos seguros y eficaces contra la enfermedad causada por SARS-CoV-2 con la finalidad de facilitar la consulta de la información, ver fig. 3.

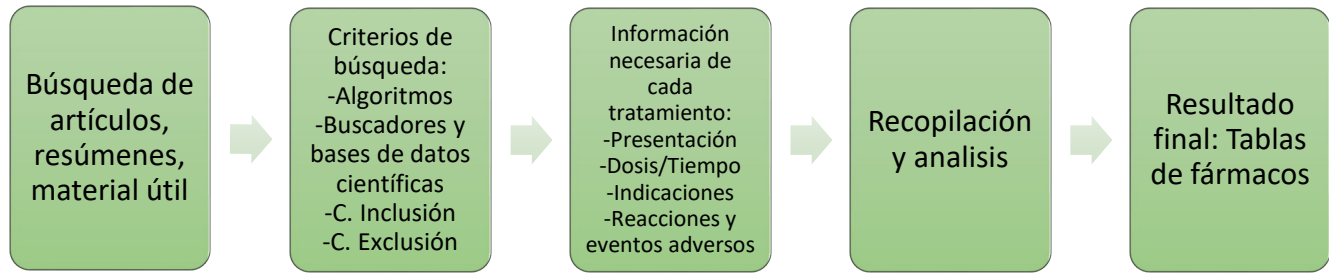


Figura 3. Diagrama de flujo sobre la metodología utilizada.

5.0 Resultados y análisis de resultados

En la tabla 3 se muestra los fármacos en los que se centró esta investigación, así como en sus principales reacciones adversas o RAM.

Tabla 3. Medicamentos y RAM

Clasificación	Medicamento	RAM
Antivirales	Lopinavir/ Remdesivir	problemas gastrointestinales, dermatológicos, hepático, respiratorio, cardiovascular, en el sistema nerviosos central e hipersensibilidades
	Umifenovir	hiperbilirrubinemia, síntomas gastrointestinales leves (diarrea, náuseas).
	Danoprevir	Anemia, fatiga, fiebre y dolor de cabeza
	Oseltavir	problemas gastrointestinales, en el sistema nerviosos
	Favipinavir	afecciones gastrointestinales, sistema endócrino, sistema metabólico, hematológico, oncológico y hepático.
	Remdesivir	problemas en el sistema endocrino, hepático y renal.
Inmunosupresores	Baricitinib	problemas en el aparato respiratorio, gastrointestinal, hepático, hematológico, infecciones por herpes zoster.
	Talidomida	problemas cardiovasculares, en el sistema nervioso central,

		dermatológicos, gastrointestinales, neuromuscular y esquelético.
	Tocilizumab	problemas cardiovasculares dermatológicos, gastrointestinales, inmunológicos, infección por herpes simple, sistema nervioso y oftálmicos.
	Eculizumab	problemas cardiovasculares, sistema nervioso central, dermatológico, endócrino, metabólico, gastrointestinal, hematológico, oncológico y respiratorio.
	Interferon B	problemas cardiovasculares, dermatológico, gastrointestinal, genitourinario, hematológico, oncológico, hepático, inmunológico y del sistema nervioso central.
	Anakinara	problemas en el Sistema nervioso central, sistema inmunológico, neuromuscular, esquelético, respiratorio, dermatológico y endócrino.
Antihelmiticos	Ivermectina	problemas dermatológicos, hematológicos, oncológicos, neuromusculares, esquelético, fiebre, cardiovasculares, del sistema nervioso central y gastrointestinales.
Corticoesteroides	Metilprednisolona	problemas gastrointestinales, cardiovasculares, inmunológicos, metabólico, musculo esquelético, oftálmicos, moniliasis, síndrome de abstinencia (náuseas, fatiga, anorexia, disnea).
	Dexametasona	problemas cardiovasculares, del sistema nervioso central, dermatológicos, endocrinológicos y metabólicos, gastrointestinales, genitourinario, hematológico y

		oncológico, hepático, hipersensibilidad, neuromuscular y esquelético.
Antibacterianos	Azitromicina	problemas gastrointestinales, cardiovasculares, dermatológicos, endócrinos, genitourinario y hepático.
Antiparasitarios- Anti protozoarios	Hidroxicloroquina	problemas oftálmicos, hematológicos y oncológicos.
	Cloroquina	problemas graves cardiovasculares, dermatológicos, endócrino, metabólico, gastrointestinal, hematológico y hepático.
Antineoplásico	Ruxolitinib	problemas dermatológicos, gastrointestinal, hepático, del sistema nervioso, neuromuscular y respiratorio.
Antigotoso	Colchicina	problemas gastrointestinales, del sistema nervioso central, endócrinos y respiratorios.
Analgésico	Paracetamol	problemas dermatológicos endócrinos, genitourinario, hematológico y hepático.
INES	Ibuprofeno	problemas hematológico, hepático, cardiovascular, del sistema nervioso central y endócrino.
	Nimesulida	problemas gastrointestinales, del sistema nervioso central y dermatológicos.
Antihipertensivo	Losartán	problemas cardiovasculares, del sistema nervioso central, dermatológico, endócrino, gastrointestinal, genitourinario, neuromuscular y oftálmico.
Vitaminas	Ácido ascórbico	problemas endócrinos, metabólicos y gastrointestinales
Otros	Plasma de pacientes convalecientes	no se tienen reportado hasta el momento alguna reacción adversa.

Como se muestra en la tabla 3, todos los fármacos tienen efectos adversos, de los cuales algunos son más graves que otros, pudiéndose destacar:

- Oseltamivir
- Favipinavir
- Remdesivir
- Talidomida
- Tocilizumab
- Anakinara
- Metilprednisolona
- Azitromicina
- Cloroquina
- Ruxolitinib

Es importante mencionar que sólo se podrá administrar alguno de estos medicamentos cuando el paciente se encuentre hospitalizado, es decir cuando se comprometa su estado de salud. Como se mencionó anteriormente, las comorbilidades son factores clave para que el desarrollo y la posterior complicación de Covid-19, ver tabla 4.

Tabla 4 medicamentos con RAM más graves y dosis

MEDICAMENTO	DOSIS PARA COVID-19
Oseltavir	150 mg/día por 14 días
Favipinavir	Inicial 600 mg/12 h, mantenimiento 600 mg/ 12 h por no más de 14 días
Remdesivir	Inicial 400 mg/24 h, mantenimiento 100 mg/24 h por no más de 10 días
Talidomida	100 mg/24 h por no más de 14 días
Tocilizumab	12 mg/kg/día no llegando a un máximo de 800 mg, por no más de 14 días
Anakinra	400 mg /24 h, dividido en 6 tomas
Metilprednosolona	Inicial 40 mg/ 12 h por 3 días, mantenimiento 20 mg/ 12 h por 3 días más
Azitromicina	Inicial 10 mg/ kg/24, mantenimiento 5 mg/kg/24 h, no excediendo 500 mg/ 24 h por no más de 14 días
Cloroquina	600 mg/ 24 h dividido en 3 tomas por 10 días maximo
Ruxolitinib	Inicial 5 mg / 12 h por 3 días, mantenimiento 10 mg/ 12 hr por no más de 14 días; algunos 10 mg /12 h por no más de 14 días

En la tabla 4 se muestran los medicamentos que tienen reacciones adversas más críticas y las dosis utilizadas en los abordajes contra Covid-19, en algunos casos se usa dosis iniciales altas para seguir como dosis de mantenimiento casi en un 50% menos del fármaco, y en ningún caso se excede un periodo de 14 días. Esto se

puede explicar, gracias a que estas terapias dan resultados satisfactorios o bien para no llegar a comprometer la vida del paciente. Se mantiene por ciertos días a dosis controladas y en las que se ha visto efectos benéficos, y así se puede evitar alteraciones significativas del organismo humano. Algunos autores recomiendan que al no ver mejoría con los tratamientos se recomienda cambiar el plan de tratamiento y no extender por más de 14 días los medicamentos ya que se considera que en este punto se han visto mayores efectos adversos.

El gobierno federal de México ha declarado que no es recomendable el uso de los siguientes medicamentos: Arbidol, Oseltamivir, Ivermectina, Azitromicina, Nitaxozanida, Factor de transferencia, Colchicina, Antioxidantes, Nanomoléculas de cítricos y Dioxido de cloro, ya que la OMS ha declarado que son terapias con baja o nula actividad terapéutica para tratar el virus SARS-CoV-2 y que han mostrado reacciones adversas severas.

También declara que recomienda el uso de: Remdesivir, Favipinavir, Lopinavir/Ritonavir, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Bactricib, Tocilizumab, Anakinra, Plasma de pacientes convalecientes, Heparinas a diversas concentraciones y Dexametasona.

Con el plasma convalecientes se han observado resultados positivos, y con gran efecto terapéutico favorable para evitar complicaciones por covid-19 y hasta el momento no se han reportado efectos adversos graves.

6.0 Conclusiones

En la actualidad se tiene fármacos para tratar la mayoría de las enfermedades existentes, estos avances se han logrado gracias a años de investigación, puesto que el proceso de búsqueda de un nuevo medicamento es tardado.

Dentro de la normativa para que un nuevo fármaco pueda ser vendido de manera oficial por diferentes países, se debe registrar ante las autoridades competentes y se debe acreditar para qué enfermedades esta destinado, las dosis y el tiempo máximo del tratamiento, se deberá usar sólo para lo mencionado en el registro.

La enfermedad Covid-19 ocasionada por el SARS-CoV-2 surgió de manera repentina, por lo que no se tenía la información de sus principales afecciones, mucho menos se contaba con un tratamiento específico, por esta razón las agencias internacionales de salubridad (OMS, OPS, FDA, etc.) permitieron el uso de terapias de emergencia como: los retrovirales, antiinflamatorios, corticoesteroides, inmunosupresores fueron de los más utilizados.

Todos los fármacos tienen reacciones adversas (RAM) las cuales también se conocen como efectos secundarios, es decir, que provocan algunas alteraciones

dentro del organismo humano, y puede ir desde algunas muy leves como dolor de cabeza hasta más graves como taquicardias, depresión o trastornos alimenticios.

Los medicamentos autorizados de emergencia fueron evaluados para conocer la relación costo-beneficio, en algunos casos eran mayor la cantidad de RAM que lo efectos terapéuticos para la recuperación por Covid-19, con el tiempo y con base en observación se demostró cuales eran los fármacos realmente efectivos para atacar a esta nueva enfermedad y cuales no tenían ningún beneficio, bien su beneficio no era considerable para el número de RAM.

Garantizar la seguridad de los pacientes es lo más importante durante esta emergencia sanitaria, por este motivo se tuvo un cuidadoso análisis de los medicamentos considerados, así como las dosis adecuadas para no provocar desbalances que podría deteriorar el estado de salud.

Los centros de investigación y los hospitales siguen trabajando en conjunto para poder determinar cual es el mejor abordaje terapéutico centrándose en puntos específicos como: inhibir la proliferación del virus en el organismo humano, atenuar la respuesta inmune originada por el cuerpo mismo (inflamación principalmente), el plasma de pacientes convalecientes ha mostrado ser de los tratamientos más efectivos y con menos efectos adversos, se sigue estudiando y analizando, aunque en su mayoría los investigadores apuestan por la prevención, llevar un estilo de vida saludable y el desarrollo de las nuevas vacunas podría significar el fin de la pandemia y una reducción considerable en el número de casos con complicaciones graves efectuadas por Covid-19.

7.0 Bibliografía

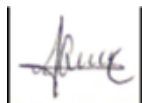
- Abbas, A. k., & Lichtman, A. (s.f.). *Inmunología básica* (Vol. Quinta edición).ELSEVIER.
- Alcalá, G. (10 de Abril de 2020). Divulgando ciencia y bienestar. Obtenido de <https://gloriaalcala.com/origen-del-sars-cov-2/>
- Arco, J. (2020). Agente causal: SARS-CoV-2. En D. Ezpeleta, & D. García Azorín, Handbook of COVID-19 for neurologists – Manual COVID-19 para el neurólogo general (32ágs.. 13-17).
- Bevacqua, R., & Perrona, S. (24 de mayo de 2020). COVID-19: Relación entre enzima convertidora de angiotensina2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. *Insuficiencia Cardiaca*, 15(2), 34-51
- Carrasco, G., García, D. E., & Tortosa, F. (Septiembre de 2020). Uso de favipiravir en COVID-19. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria . Argentina : Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- Cajamarca-Baron, Diana Guavita-Navarro, Jhon Buitrago-Bohorquez, Laura Gallego-Cardona, Angela Navas, Hector Cubides, Ana María Arredondo, Alejandro Escobar, Adriana Rojas-Villarraga, SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión, *Reumatología Clínica*, 2020, ISSN 1699 258X, <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.08.004>
- Cascella , M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (18 de Mayo de 2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* .
- Celso, R. (marzo-abril de 2020). Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Salud Pública México*, 62(2), 225-227.
- García-Pachón, E., Zamora-Molina, L., Soler-Sempere, M., Baeza-Martínez, C., Grau-Delgado, J., & Padilla-Navas, I. G. (Septiembre de 2020). Asma y EPOC en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR*, 56(9), 604-606.
- Giralt-Herrera, Rojas-Velázquez, & Leiva-Enríquez. (Marzo-Abril de 2020). Relación entre COVID-19 e Hipertensión arterial. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*, 19(2).
- Gobierno de la Ciudad de México. (2020). Todo sobre Covid-19. Obtenido de <https://coronavirus.gob.mx/>
- Gobierno de México (06 de Julio de 2020). Recomendaciones para el tratamineto de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. Ciudad de México, México: Gobierno Federal de México
- Guzmán Valdivia Gómez, G., Domínguez González, A., Álvarez Rodríguez, S., & Meneses Ruiz, D. (2020). COVID-19: fisiopatología y propuestas terapéuticas en investigación clínica. *Revista Del Centro De Investigación De La Universidad La Salle*, 14(53), 133-158. <https://doi.org/10.26457/recein.v14i53.2688>
- (IECS), I. d. (16 de Abril de 2020). Cloroquina e hidroxiclороquina en infección por COVID-19. Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-Informe de respuesta RÁPIDA . Disponible en:

- <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099527/iecs-irr-765-covid-cloroquina-e-hidroxicloroquina-copy.pdf>: IECS.
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (2020). Plasma convaleciente de pacientes recuperados por Covid-19. Obtenido de <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202005/275>
 - Iastrebnier, M. (Abril de 2020). ¿Cabe un tratamiento con ruxolitinib en el síndrome respiratorio agudo por COVID-19? *HEMATOLOGÍA*, 24(1), 101-103
 - Eami, R. (Enero de 2021). Red de Autoridades en medicamentos de Iberoamérica. Obtenido de https://www.redeami.net/web/eami/seccion/contenedor_secciones/eami_conten_tratamientos_COVID19.htm
 - Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). Enfermedad por coronavirus (Covid-19). Obtenido de: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
 - Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):312-9. Doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
 - Mengyuan Dai, D. L. (JUNIO de 2020). Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *American Association for Cancer Research*, 783-791, 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
 - Megalabs. (2020 de Julio de 15). Favipiravir. Recuperado el Abril de 2020, de Megalabs global: <https://megalabs.global/favipiravir/>
 - Nicole M Kuderer, Toni K Choueiri, Dimpy P Shah, Yu Shyr, Samuel M Rubinstein, Donna R Rivera, Sanjay Shete, Chih-Yuan Hsu, Aakash Desai, Gilberto de Lima Lopes, Petros Grivas, Corrie A Painter, Solange Peters, Michael A Thompson, Ziad Bakouny, Gerald Batist, Tanios Bekaii-Saab, Mehmet A Bilen, Nathaniel Bouganim, Mateo Bover Larroya, Daniel Castellano, Salvatore A Del Prete, Deborah B Doroshov, Pamela C Egan, Arielle Elkrief, Dimitrios Farmakiotis, Daniel Flora, Matthew D Galsky, Michael J Glover, Elizabeth A Griffiths, Anthony P Gulati, Shilpa Gupta, Navid Hafez, Thorvardur R Halfdanarson, Jessica E Hawley, Emily Hsu, Anup Kasi, Ali R Khaki, Christopher A Lemmon, Colleen Lewis, Barbara Logan, Tyler Masters, Rana R McKay, Ruben A Mesa, Alicia K Morgans, Mary F Mulcahy, Orestis A Panagiotou, Prakash Peddi, Nathan A Pennell, Kerry Reynolds, Lane R Rosen, Rachel Rosovsky, Mary Salazar, Andrew Schmidt, Sumit A Shah, Justin A Shaya, John Steinharter, Keith E Stockerl-Goldstein, Suki Subbiah, Donald C Vinh, Firas H Wehbe, Lisa B Weissmann, Julie Tsu-Yu Wu, Elizabeth Wulff-Burchfield, Zhuoer Xie, Albert Yeh, Peter P Yu, Alice Y Zhou, Leyre Zubiri, Sanjay Mishra, Gary H Lyman, Brian I Rini, Jeremy L Warner, Maheen Abidi, Jared D. Acoba, Neeraj Agarwal, Syed Ahmad, Archana Ajmera, Jessica Altman, Anne H. Angevine, Nilo Azad, Michael H. Bar, Aditya Bardia, Jill Barnholtz-Sloan, Briana Barrow, Babar Bashir, Rimma Belenkaya, Stephanie Berg, Eric H. Bernicker, Christine Bestvina, Rohit Bishnoi, Genevieve Boland, Mark Bonnen, Gabrielle Bouchard, Daniel W.

- Bowles, Fiona Busser, Angelo Cabal, Paolo Caimi, Theresa Carducci, Carla Casulo, James L. Chen, Jessica M Clement, David Chism, Erin Cook, Catherine Curran, Ahmad Daher, Mark Dailey, Saurabh Dahiya, John Deeken, George D. Demetri, Sandy DiLullo, Narjust Duma, Rawad Elias, Bryan Faller, Leslie A. Fecher, Lawrence E. Feldman, Christopher R. Friese, Paul Fu, Julie Fu, Andy Futreal, Justin Gainor, Jorge Garcia, David M. Gill, Erin A. Gillaspie, Antonio Giordano, (Mary) Grace Glace, Axel Grothey, Shuchi Gulati, Michael Gurley, Balazs Halmos, Roy Herbst, Dawn Hershman, Kent Hoskins, Rohit K. Jain, Salma Jabbour, Alok Kumar Jha, Douglas B. Johnson, Monika Joshi, Kaitlin Kelleher, Jordan Kharofa, Hina Khan, Jeanna Knoble, Vadim S. Koshkin, Amit A. Kulkarni, Philip E. Lammers, John C. Leighton, Mark A. Lewis, Xuanyi Li, Ang Li, K.M. Steve Lo, Arturo Loaiza-Bonilla, Patricia LoRusso, Clarke A. Low, Maryam B. Lustberg, Daruka Mahadevan, Abdul-Hai Mansoor, Michelle Marcum, Merry Jennifer Markham, Catherine Handy Marshall, Sandeep H. Mashru, Sara Matar, Christopher McNair, Shannon McWeeney, Janice M. Mehnert, Alvaro Menendez, Harry Menon, Marcus Messmer, Ryan Monahan, Sarah Mushtaq, Gayathri Nagaraj, Sarah Nagle, Jarushka Naidoo, John M. Nakayama, Vikram Narayan, Heather H. Nelson, Eneida R. Nemecek, Ryan Nguyen, Pier Vitale Nuzzo, Paul E. Oberstein, Adam J. Olszewski, Susie Owenby, Mary M. Pasquinelli, John Philip, Sabitha Prabhakaran, Matthew Puc, Amelie Ramirez, Joerg Rathmann, Sanjay G. Revankar, Young Soo Rho, Terence D. Rhodes, Robert L. Rice, Gregory J. Riely, Jonathan Riess, Cameron Rink, Elizabeth V. Robilotti, Lori Rosenstein, Bertrand Routy, Marc A. Rovito, M. Wasif Saif, Amit Sanyal, Lidia Schapira, Candice Schwartz, Oscar Serrano, Mansi Shah, Chintan Shah, Grace Shaw, Ardaman Shergill, Geoffrey Shouse, Heloisa P. Soares, Carmen C. Solorzano, Pramod K. Srivastava, Karen Stauffer, Daniel G. Stover, Jamie Stratton, Catherine Stratton, Vivek Subbiah, Rulla Tamimi, Nizar M. Tannir, Umit Topaloglu, Eli Van Allen, Susan Van Loon, Karen Vega-Luna, Neeta Venepalli, Amit K. Verma, Praveen Vikas, Sarah Wall, Paul L. Weinstein, Matthias Weiss, Trisha Wise-Draper, William A. Wood, Wenxin (Vincent) Xu, Susan Yackzan, Rosemary Zacks, Tian Zhang, Andrea J. Zimmer, Jack West, Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study, *The Lancet*, Volumen 395, Número 10241, cAño 2020, Páginas 1907-1918, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).
- NETWORK, G. C. (18 de Mayo de 2020). La eficacia y seguridad de la talidomida combinada con hormonas en dosis bajas en el tratamiento del COVID-19 grave. Recuperado el Abril de 2021, de Registro de Ensayos clínicos de EE.UU.: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04273581>
 - NIDA. 2019, Agosto 23. Comorbilidad: los trastornos por consumo de drogas y otras enfermedades mentales – DrugFacts. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/comorbilidad-los-trastornos-por-consumo-de-drogas-y-otras-enfermedades-mentales>
 - Organización Mundial de la Salud (OMS) (2 de Septiembre de 2020). Corticosteroides para el tratamiento de la COVID-19. Orientaciones evolutivas. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1 .

- Petrova, D., Salamanca-Fernández, E., Rodríguez Barranc, M., Navarro-Perez, P., Jimenez-Moleón, J., & Sánchez, M. (Agosto-Septiembre de 2020). Obesity as risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Atención Primaria*, 52(7), 496-500.
- Piñar-Gutiérrez, A., Lara-Rodríguez, I., & Mangas-Gruz, M. Á. (2020). La COVID-19 en el paciente con diabetes y/o con obesidad . *Nutrición Clínica en Medicina* , XIV(1), 43-50.
- PiSA. (07 de Abril de 2020). *Personas con comorbilidades, los más vulnerables ante el COVID-19*. Recuperado el Abril de 2021, de PiSA FARMACEUTICA: <https://www.pisa.com.mx/personas-con-comorbilidades-los-mas-vulnerables-ante-el-covid-19/>
- Pizón-Tovar, A., & Castellanos-Bueno, R. (1 de Junio de 2020). COVID-19, función suprarrenal y cortico esteroides. *Revista colombiana de Endocrinología, diabetes y metabolismo*, 7(2), 109-112.
- Salazar, M., Barochiner, J., Espeche, W., & Ennis, I. (15 de Junio de 2020). COVID-19, Hipertensión y enfermedad cardiovascular . *Hipertensión y riesgo cardiovascular* , <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.06.003>.
- Secretaría de Salud México. (2020). Propuesta de medicamentos para el tratamiento de COVID-10. Recursos para la atención del SARS-COVID19/Medicamentos, Secretaría de Salud, Subsecretaría de integración y Desarrollo del Sector Salud, México.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (Julio de 2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 91-98.
- Wei-jie Guan, Wen-hua Liang, Yi Zhao, Heng-rui Liang, Zi-sheng Chen, Yi-min Li, Xiao-qing Liu, Ru-chong Chen, Chun-li Tang, Tao Wang, Chun-quan Ou, Li Li, Ping-yan Chen, Ling Sang, Wei Wang, Jian-fu Li, Cai-chen Li, Li-min Ou, Bo Cheng, Shan Xiong, Zheng-yi Ni, Jie Xiang, Yu Hu, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, Yi-xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-hua Hu, Peng Peng, Jian-ming Wang, Ji-yang Liu, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-jian Zheng, Shao-qin Qiu, Jie Luo, Chang-jiang Ye, Shao-yong Zhu, Lin-ling Cheng, Feng Ye, Shi-yue Li, Jin-ping Zheng, Nuo-fu Zhang, Nan-shan Zhong, Jian-xing (14 de Mayo de 2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Society*, 55(5), 1-14.

Vo.Bo



M en C Alma E. Ibarra Cázares



Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

8.0 Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer a mis tutoras: **M en C. Alma Elene Ibarra Cázares y Dra. Norma Angélica Noguez Méndez** que con sus conocimientos y por su incondicional orientación en todo momento, me guiaron de inicio a fin en la elaboración de este proyecto.

También a la **UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO** que me brinda un espacio en el que me pude desenvolver y llenar de conocimientos, además de darme la herramientas necesarias para poder alcanzar mis metas y objetivos durante la elaboración de este proyecto y de la carrera universitaria.

Y por último a mi **familia** que en cada momento me brinda su apoyo incondicional y moralmente siempre me estuvo alentando.

Quiero mostrar mi gratitud a todas aquellas personas que estuvieron presentes en la realización de este proyecto tan importante para mí, agradecer todas sus ayudas, sus palabras motivadoras, sus conocimientos, sus consejos y su dedicación.

GRACIAS.