



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE QUÍMICA.

***SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS,
ASOCIADAS A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN
PACIENTES CON COVID-19.***

TESINA.

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO.**

PRESENTA:

IRVIN FERNANDO PÉREZ ESPARZA.

TUTOR DE TESIS: M. en C. F. Priscila Rubí Sánchez Buenfil.



Ciudad Universitaria, CD.MX.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: ÁLVAREZ ALCÁNTARA HAIDÉE

VOCAL: VARGAS NERI JESSICA LILIANA

SECRETARIO: SÁNCHEZ BUENFIL PRISCILA RUBÍ

1er. SUPLENTE: BAUTISTA PORTILLA PÁVEL EBER

2º SUPLENTE: CRUZ TRUJILLO ARELI

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIDAD MÉDICA DE
ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ".**

ASESOR DEL TEMA: PRISCILA RUBÍ SÁNCHEZ BUENFIL

SUSTENTANTE (S): IRVIN FERNANDO PÉREZ ESPARZA



ÍNDICE

I. RESUMEN.	5
I.I. Antecedentes.	5
I.II. Objetivo.	5
I.III. Metodología.	6
II. MARCO TEÓRICO.	7
II.I. Historia.	7
II.II. Notificación de una reacción adversa a medicamentos.	12
II.III. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).	15
II.III.I. Definición.	15
II.III.II. Clasificación de las RAM.	16
II.IV. Evaluación de la Causalidad⁸.	18
II.V. Algoritmo de Naranjo.	20
II.VI. Enfermedad por SARS CoV-2.	21
II.VI.I. Daño Cardiovascular.	23
II.VI.II. Daño Renal.	23
II.VI.III. Daño Cerebral.	24
II.VII. Terapias Sugeridas para el Tratamiento de Síntomas por COVID-19.	27
II.VIII. Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos en una Terapia por COVID-19.	31
II.IX. Interacciones Farmacológicas en Pacientes con COVID-19.	32
III. JUSTIFICACIÓN.	34
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	36
V. OBJETIVO GENERAL.	38
VI. OBJETIVOS PARTICULARES:	38
VII. DISEÑO DE ESTUDIO.	39
VII.I. Universo.	39
VII.II. Población Blanco.	39



I.- Exclusión.	40
II.- Eliminación.	40
VII.III. Población Accesible.	40
VII.IV. Lugar de Realización del Estudio.	40
VII.V. Variables del Estudio	41
VIII. HIPÓTESIS.	42
IX. TAMAÑO DE MUESTRA.	42
X. MATERIAL DE APOYO.	43
XI. METODOLOGÍA.	45
XII. ASPECTOS ÉTICOS.	47
XIII. RESULTADOS.	50
XIII.I. Datos Demográficos.	50
XIII.II. Sospechas de Reacciones Adversas.	53
XIII.III. Causalidad-Interacciones.	54
XIII.IV. Causalidad-Medicamentos.	55
XIII.V. Grado de Severidad.	56
XIII.VI. Frecuencia Relativa.	57
XIII.VII. Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos.	59
XIII.VIII. ODDS RATIO.	60
XIV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	61
XV. CONCLUSIONES.	72
XVI. PERSPECTIVAS.	73
XVII. GLOSARIO.	74
XVIII. ANEXOS.	76
XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	77



I. RESUMEN.

I.I. Antecedentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que una buena prescripción debe formar parte de un proceso lógico, deductivo, y la carencia de información sobre los tratamientos utilizados en COVID-19, y los posibles eventos adversos asociados a la terapéutica; debido a que es inevitable que surjan reacciones adversas a medicamentos o interacciones farmacológicas². En la UMAE, Hospital de Especialidades CMNSXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", en el área de Farmacia Hospitalaria y Farmacovigilancia, que tiene como finalidad promover el uso racional de medicamentos, a través de la detección y minimización de los riesgos atribuidos a los esquemas de medicación y la presencia de reacciones adversas. Se implementó una evaluación de las posibles sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) a partir de la farmacovigilancia intensiva, en la población con COVID-19 y así poder identificar los factores de riesgos que predisponen a los pacientes a presentarlas, además de estrategias terapéuticas centradas en la seguridad del paciente.

I.II. Objetivo.

Identificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, asociadas a interacciones farmacológicas presentadas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la UMAE, Hospital de Especialidades CMNSXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez".



I.III. Metodología.

Estudio retrospectivo, transversal y observacional para la identificación y análisis de las Sospechas Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) presentadas en los pacientes tratados por COVID 19 asociadas a las interacciones farmacológicas teóricas obtenidas del análisis de las indicaciones médicas durante el periodo de estudio, en una Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez". Posterior a la identificación de SRAM se evaluará la causalidad con el "algoritmo de naranja", y clasificándolas de acuerdo con la "NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia". Así mismo se estratifican los factores de riesgo que predisponen a los pacientes enfermos de COVID-19 a presentar RAM, obteniendo evidencia clínica para optimizar la farmacoterapéutica en el tratamiento de esta enfermedad.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA.

El proceso de evaluación de SRAM será a través del expediente clínico electrónico de pacientes hospitalizados por COVID-19, en la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" CMNSXXI. Todos los formatos para el reporte espontáneo de SRAM serán realizados en un equipo de cómputo donde se analizarán las reacciones adversas y posibles interacciones farmacológicas con la base de datos UpToDate e impresos en el área de Farmacia Hospitalaria y Farmacovigilancia. Finalmente, la evaluación se complementará con resultados del laboratorio central (Modulab), mismos que se han registrado y capturado en una base de datos en excel.



II. MARCO TEÓRICO.

II.I. Historia.

En el año 1953, la farmacéutica suiza Ciba, concluía la síntesis de una nueva sustancia denominada talidomida, la cual prometía revolucionar la medicina moderna con sus efectos antieméticos durante el embarazo, era el principal enfoque para su comercialización y cuyas consecuencias jamás imaginaron. Después de un extenso periodo de pruebas, no completaron su desarrollo al no encontrarle efectos farmacológicos apreciables. De acuerdo con reportes de la propia compañía alemana, se realizaron experimentos con la droga en animales y no se encontraron efectos secundarios. Basándose en la «normalidad» de estas supuestas «pruebas», dando lugar a que las autoridades alemanas aprobaran la talidomida para consumo en humanos³.

Chemie Grünenthal comenzó a vender talidomida, tanto directamente como a través de otras compañías comercializadoras, en alrededor de 40 países del mundo. Sin embargo, el 18 de noviembre de 1961, un médico clínico y genetista alemán, Widkind Lenz, comunicó la posible relación entre la talidomida y graves malformaciones observadas en más de 50 recién nacidos. En todos los casos, las madres habían tomado talidomida durante su embarazo, con la intención de aliviar las desagradables náuseas que les provocaba. Al mismo tiempo, un obstetra australiano, William McBride, relaciona la talidomida con los graves efectos teratogénicos, manifestados en los recién nacidos. No se tardó en denominar a lo ocurrido como «la catástrofe de la talidomida», y se convirtió en el capítulo más dramático en la historia de la terapéutica clínica. Kelsey, una joven farmacóloga recién llegada a la Food and Drug Administration, evitó que decenas de miles de niños americanos nacieran con los graves efectos teratogénicos asociados al fármaco. A partir del desafortunado acontecimiento ocasionado por la talidomida, la comunidad



científica encaminada al cuidado de la salud se ha visto en la necesidad de reportar reacciones adversas y darle el seguimiento oportuno para su atención e investigación. Como resultado de este evento, se incluyó una rama más en la farmacología, denominado: «*Farmacovigilancia*», la cual; se define como: a la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas³.

Por consiguiente, en 1968 se implementa el Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos, liderado por la Organización Mundial de la Salud y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos.

CRONOLOGÍA DE LA EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA FARMACOVIGILANCIA

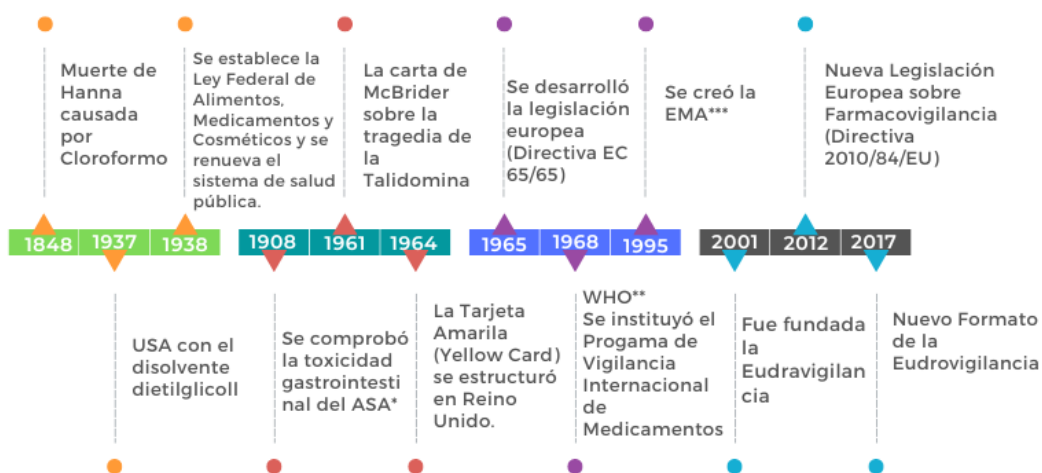


Figura 1.- Cronología de la evolución histórica de la Farmacovigilancia. *ASA: ácido acetilsalicílico; **OMS: Organización Mundial de la Salud; *EMA: Agencia Europea de Medicamentos⁴. Imagen traducida del artículo: An historical overview over Pharmacovigilance. International Journal of Clinical Pharmacy.**



Dicho programa tiene por objetivo monitorear la seguridad de los medicamentos, por medio de reportes periódicos de reacciones adversas, constituido con robustos sistemas de información, basados en métodos estandarizados y definidos. Los primeros reportes de notificación fueron de manera voluntaria, estos reportes fueron descritos por los propios laboratorios o fabricantes de los medicamentos³.

Con la creación del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos, fundado en 1968, se empieza a tener una consciencia del uso racional de este tipo de productos. México se hizo miembro en 1999. Sin embargo, previamente existía una participación en el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos, iniciando en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos⁵. Posteriormente la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, y consecuentemente la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001 y tiene comorbilidad recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información⁴.

A partir de su funcionamiento como unidad fundamental en la notificación de Reacciones Adversas, se ha ido incrementando el número de notificaciones que se reportan; estas se ingresan a la base de datos para su posterior evaluación⁴. Desde el año 2001, la Comisión Federal para la



Protección contra Riesgos Sanitarios dirigió la creación del CNFV, quien es el organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de este tipo en el país; además participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS⁴. Allí se reportan las notificaciones vía telefónica y mediante correo, dirigidas a la Dirección General de Epidemiología (DGE), de acuerdo a lo establecido en la NOM-220. Sin embargo, debido a la falta de información sobre la existencia de un programa de FV en México, esta comisión federal comenzó una campaña de difusión y concientización, con resultados hasta el año 2004, fecha en la cual el número de notificaciones se incrementa notablemente con la contribución de centros estatales, institucionales, así como, mediante el esfuerzo de todos los actores que integraban el proceso de FV en el país.⁵

Con el paso del tiempo se fue reestructurando las funciones que adquiría el Centro Nacional de Farmacovigilancia, por lo que hoy por hoy se ocupa de monitorear la seguridad de todos los medicamentos a través del reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), eventos adversos (EA), reacciones adversas a un medicamento (RAM), eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, comercializadores y distribuidores de toda la República Mexicana.⁵



Figura 2.-Principales centros de información para la notificación de efectos no deseados asociados a medicamentos y vacunas

Para que estas actividades se puedan llevar a cabo de manera ordenada, consciente y exitosa (en la mayoría de los casos), se debe de tener la participación de diferentes partidas, de las cuales México se apoya de:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Los Centros Estatales y Centros Institucionales de Farmacovigilancia.
- Los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia.
- Los profesionales de la salud.
- Los pacientes o consumidores.



Así mismo, los laboratorios productores o sus representantes legales tienen a responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que comercializan en el país y la Autoridad Reguladora Nacional (COFEPRIS) debe verificar esta garantía, así como establecer políticas, y lineamientos en esta materia, en concordancia con la reglamentación internacional⁵. La entidad a cargo de asegurar que cumplan con estos requisitos indispensables es la COFEPRIS, a través del marco regulatorio que rige a la nación mexicana. En particular, apegándose a la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)⁵.

II.II. Notificación de una reacción adversa a medicamentos.

Con el establecimiento de un sistema de farmacovigilancia, en México se lleva a cabo la notificación de SRAM, RAM, EA, ESAVI, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, así como a las especificaciones en la transferencia de información que define el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC) bajo el estándar internacional, así como en la operación de la herramienta VigiFlow y sus servicios alojados, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha establecido los medios de notificación que aplicarán los integrantes de Farmacovigilancia en concordancia con lo determinado en la NOM-220-SSA1-2016⁶. Como ya se había mencionado con anterioridad, los centros que participan en la recolección de diversas notificaciones lo componen diferentes organizaciones y se relacionan con las herramientas utilizadas para su reporte y envío a nivel internacional, las cuales se pueden visualizar en la siguiente tabla No.1, así mismo se puede observar la logística de la información que fluye en un sistema organizado y estructurado (Figura 3)⁶.



Tabla No. 1.- MEDIOS DE NOTIFICACIÓN EN FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO⁶

Integrante	Herramienta a utilizar
Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)	VigiFlow
Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEFV)	
Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia (CICFV)	
Centros Institucionales de Farmacovigilancia (CIFV)	
Unidades de Farmacovigilancia (UFV) dependientes de CEFV y CICFV	
Titulares de registro o sus representantes legales, instituciones o establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidores/comercializadores que CUENTAN con la capacidad para llevar a cabo la transmisión electrónica de reportes en formato XML-E2B.	Envío de archivos XML-E2B.
Titulares de registro o sus representantes legales, instituciones o establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidores/comercializadores que por el momento NO CUENTAN con la capacidad para llevar a cabo la transmisión electrónica de reportes en formato XML-E2B.	e-Reporting
Profesionales de la salud y Pacientes/consumidores	e-Reporting

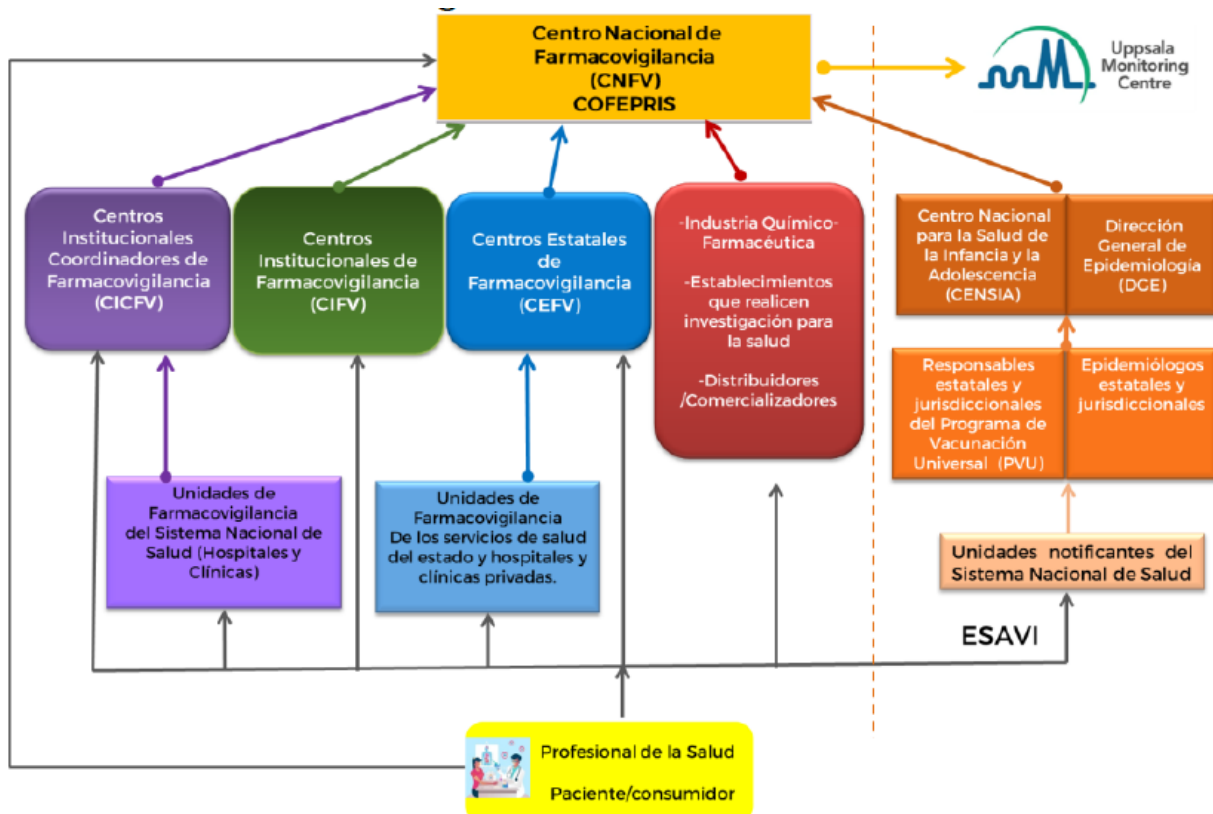


Figura No. 3.- Sistema organizacional de notificaciones en la farmacovigilancia⁶.



Para tener una idea más clara sobre cómo reportar los riesgos y/o beneficios que puede presentar los medicamentos. Es importante considerar los siguientes términos⁷:

- *Error de Medicación:* a cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.
- *Evento Adverso:* en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.
- *Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI):* a la(s) manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurren después de la vacunación y son supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas.
- *Falta de eficacia (fallo terapéutico, ineffectividad terapéutica):* a la ausencia, disminución o cambios del efecto terapéutico que aparecen de manera inesperada con el uso para la indicación autorizada de medicamentos y vacunas.



- Reacción adversa a un medicamento (RAM): a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con este es, al menos, razonablemente atribuible.
- Reacción adversa inesperada: a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su Registro Sanitario.
- Sospecha de Reacción Adversa (SRAM): a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

II.III. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

II.III.I. Definición.

De acuerdo con la OMS una RAM es una "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica". En su mayoría, las RAM no pueden preverse mediante ensayos clínicos controlados o a partir de experimentos toxicológicos debido a que la población que es sometida es este tipo de estudios no es tan variada y esta difiere en ciertos aspectos tales como edad, sexo, nacionalidad, comorbilidades, etc. con la población que consumirá el fármaco⁸.

FACTORES PREDISPONENTES⁸.

- *Extremos de edad*: Personas de edad avanzada o neonatos
- *Enfermedades intercurrentes*: Padecimientos adicionales a la enfermedad principal, como daño renal, hepático o cardíaco.
- *Interacciones farmacológicas*



II.III.II. Clasificación de las RAM.

La NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, clasifica a las RAM de acuerdo con su gravedad y severidad, además de por la calidad de la información con la que se notifica.

II.III.II.I. Severidad y Gravedad⁸.

GRAVEDAD:

- i. *Grave:* Causan la muerte, pone en riesgo la vida, hospitalización o prolongar estancia hospitalaria, causa de invalidez o incapacidad, causa alteraciones o malformaciones en recién nacidos.
- ii. *No grave:* No cumple con criterios de reacciones graves

SEVERIDAD:

- i. *Leve:* Signos y síntomas tolerados, no requiere tratamiento ni hospitalización prolongada o suspensión del medicamento
- ii. *Moderada:* Interfiere con actividades habituales, requiere tratamiento adicional, y puede o no requerir suspender el medicamento.
- iii. *Severa:* Interfiere con las actividades habituales, requiere tratamiento adicional y suspensión del medicamento.



II.III.III. CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DEL REPORTE⁸.

II.III.III.I. GRADO 0.

- i. Un paciente/consumidor identificable;
- ii. Al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de Seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas.
- iii. Medicamento o vacuna sospechoso.
- iv. Datos del notificador.

II.III.III.II. Grado 1. Adicional a los datos de grado 0

- i. Fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI.
- ii. Fecha de inicio del tratamiento.
- iii. Fecha de término del tratamiento (día, mes y año).

II.III.III.III. Grado 2. Adicional a los datos de grado 1

- i. Denominación genérica
- ii. Denominación distintiva
- iii. Posología
- iv. Vía de administración
- v. Motivo de prescripción
- vi. Consecuencia del evento
- vii. Datos importantes de la historia clínica para el caso
- viii. Número de lote y nombre de laboratorio fabricante.

II.III.III.IV. GRADO 3.

- i. Adicional a los datos de grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.



II.IV. Evaluación de la Causalidad⁸.

La evaluación de la causalidad consiste en estimar la probabilidad de atribuir al medicamento sospechoso la reacción adversa observada, clasificándolas en las siguientes categorías probabilísticas:

- ✓ **Cierta.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- ✓ **Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario re-administrar el medicamento.
- ✓ **Posible.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.



- ✓ Dudososa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- ✓ Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- ✓ No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.



II.V. Algoritmo de Naranjo.

El algoritmo de naranjo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de la causalidad de una RAM. Consta de 10 preguntas las cuales se responden con "sí, no o no se sabe". Este algoritmo contempla la secuencia temporal entre el o los medicamentos sospechosos y la aparición de la RAM, para tener una plausibilidad de la relación de causalidad. Cada respuesta tiene puntajes distintos que van desde -1 a +2 y que, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad⁹.

CAUSALIDAD	PUNTAJE
Improbable	0
Probable	1-4
Posible	5-8
Definitivo	9 ó ≥

Tabla No.2.- Parámetros para la evaluación del algoritmo de naranjo⁹

De acuerdo con el algoritmo de Naranjo las reacciones adversas (RAM) se clasifican en cuatro categorías⁹:

- Reacción adversa probada o definida: Acontecimiento clínico, incluye alteración en las pruebas de laboratorio, se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y no puede ser explicado con la enfermedad ni otros medicamentos o sustancias. Acontecimiento definitivo desde el punto de vista farmacológico. Si es necesario se realiza un proceso de re-exposición concluyente al medicamento sospechoso.
- Reacción adversa probable: Acontecimiento clínico, alteraciones en pruebas de laboratorio, se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y es improbable que se atribuya a enfermedad concurrente ni a otros medicamentos o sustancia, y que al retirar el medicamento se



- presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- Reacción adversa posible: Acontecimiento clínico, alteraciones en pruebas de laboratorio, se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, pero puede ser explicado por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información de la retirada del medicamento puede no estar clara o faltar.
 - Reacción adversa no relacionada o dudosa: Acontecimiento clínico, alteraciones en pruebas de laboratorio, se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.

II.VI. Enfermedad por SARS CoV-2.

En diciembre de 2019, se documentaron los primeros casos de neumonía por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo 2019 (SARS-CoV-2) en Wuhan, China. Ocasionado preocupación y alerta mundial por los diversos síntomas y poca información que se tenía en ese momento. Es altamente contagioso y ha infectado a una gran parte de la población humana en todo el mundo por diversas vías de transmisión. El conocimiento detallado de la estructura del SARS-CoV-2 y de sus aspectos clínicos ofrece una importante visión de la evolución de la infección y de la progresión de la enfermedad y ayuda a ejecutar las diferentes terapias de forma eficaz¹⁰.

El Coronavirus (CoV) es un importante patógeno que afecta predominantemente al sistema respiratorio humano. La etimología latina del término corona proviene de su forma de corona. Entre las cuatro diferentes subfamilias de coronavirinae que existen, destacan el 229E y el NL63 pertenecen al género α -CoV, mientras que el HKU1, el OC43, el



CoV relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Sobre la base de estos antecedentes taxonómicos, la filogenia y la práctica existente, el Grupo de Investigación del CoV del Comité Internacional de Taxonomía de Virus anunció oficialmente que este virus está relacionado con el SARS-CoV extremo y lo denominó "SARS-CoV-2", que pertenece al linaje de tipo B. La mayoría de la familia de los CoVs causan infecciones patógenas enzoóticas que afectan a los seres humanos, las aves y muchos animales, y a menudo instigan crónicamente enfermedades entéricas, respiratorias y neuronales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha anunciado que el SARS-CoV-2 es el CoV humano más patógeno en comparación con el SARS-CoV y el MERS-CoV¹⁰.

Los principales síntomas de la infección por el SARS-CoV-2 son tos, pérdida de apetito, fiebre alta, dolor de cabeza, falta de aire, vómitos, disnea, dolor de garganta, rinorrea, diarrea y dolor abdominal. Los pacientes infectados también mostraron un aumento en el número de leucocitos, citoquinas proinflamatorias en plasma y hallazgos respiratorios anormales. El SRAS-CoV-2 es una enfermedad contagiosa que se transmite de persona a persona a través de dos vías principales: las gotitas de fluido respiratorio cargadas de viriones (de menos de 1 a 2.000 μm) procedentes de la tos o los estornudos infectados, y el contacto con superficies contaminadas por el virus (por ejemplo, al tocar objetos y superficies infectadas). Es probable que la infección se propague en multitudes y en zonas en las que las personas se encuentran a menos de 1-2 m¹⁰. La enfermedad por COVID-19 desencadena diversas patologías relacionadas con lesiones a nivel cardiovascular, renal, cerebral, muscular entre otros mucho más. Para darnos una idea del tipo de tratamiento que puede llegar a prescribirse a un paciente crítico, es necesario saber la fisiopatología (véase Figura No.4)¹⁰.



II.VI.I. Daño Cardiovascular.

La lesión cardíaca aguda es una complicación importante en la infección por el SARS-CoV-2 causada por varios mecanismos como la infección viral directa, la tormenta de citoquinas, la disfunción respiratoria y la hipoxemia. Los biomarcadores de lesión miocárdica elevados (por ejemplo, troponina cardíaca y creatina quinasa más altas) se observaron con frecuencia en pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI), lo que demuestra su gravedad. Los niveles elevados de troponina T, proteína C reactiva y N-terminal del péptido pro natriurético cerebral relacionan la lesión miocárdica con la gravedad de la inflamación y la mortalidad inducida por la disfunción ventricular. En un estudio cuantitativo, formal y epidemiológico, reveló que la tasa de mortalidad de los pacientes sin lesión miocárdica (11,2%) era inferior a la de los pacientes con lesión miocárdica (67,1%). La tormenta de citoquinas y el aumento del nivel de dímeros D activan directamente la coagulopatía en los casos graves (20-30%) de la infección por el SARS-CoV-2¹⁰.

II.VI.II. Daño Renal.

En informes recientes se ha descubierto que la infiltración de linfocitos y la grave necrosis tubular aguda en los túbulos renales están causadas por la infección por el SARS-CoV-2. La detección de un grupo de partículas similares al virus con proteínas distintivas en los podocitos y el epitelio tubular del riñón mediante microscopía electrónica reveló la infección viral directa del riñón en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Diversos factores biológicos, como la hipoxia sistémica, la posible rabdomiólisis relacionada con los fármacos o la hiperventilación y la coagulación anormal, contribuyen a la lesión renal aguda. Además, en la lesión renal aguda se observan gránulos de hemosiderina y cilindros pigmentados que obstruyen el lumen de los capilares sin material fibrinoide o plaquetas y agregados eritrocitarios prominentes. En un informe reciente, una



investigación clínica sobre la lesión renal de los pacientes con SARS-CoV-2 mostró una creatinina sérica elevada, proteinuria de nueva aparición, la infiltración de linfocitos como los macrófagos CD68+ en el túbulo intersticio y el aumento de la deposición de complemento, C5b-9 en los túbulos. Además, demostró la infección viral directa en organoides renales para el desprendimiento de progenie viral, lo que confirma aún más su capacidad de causar insuficiencia renal aguda en humanos¹⁰.

II.VI.III. Daño Cerebral.

A nivel cerebral pueden ocasionar diversas lesiones neuronales, una de ellas se desemboca en las células gliales y las neuronas del cerebro, debido a que éstas expresan receptores ACE2 en su superficie celular, que son un objetivo potencial para la infección celular por el SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 puede pasar de la circulación general a la circulación cerebral mediante la ruptura del revestimiento endotelial e infectar las neuronas. También provoca hemorragias en el tejido cerebral. Alrededor del 88% de los pacientes con SARS-CoV-2 grave presentaban alteraciones de la conciencia con hiposmia y enfermedades cerebrovasculares agudas en las primeras fases. Así mismo, el virus provoca problemas neuropsiquiátricos en algunos pacientes, como alteración de la conciencia y encefalopatías. Las consecuencias neurológicas más graves, como los accidentes cerebrovasculares y las convulsiones, fueron poco frecuentes, aunque sólo se produjeron en el 3 y el 0,5% de los casos, respectivamente. Los problemas neurológicos resultaron ser más frecuentes en los casos de infecciones "graves" por SARS-CoV-2. Un informe reciente descubrió que la mayoría de las manifestaciones neurológicas se produjeron al principio de la enfermedad, lo que podría ser un fuerte indicador de un futuro empeoramiento clínico¹⁰.



Por otro lado, existe un reporte significativo en la que destacan las diversas complicaciones tromboembólicas que presentan pacientes contagiados por SARS-CoV-2. Sin embargo, cabe destacar que existen factores de riesgo añadidos que predisponen a los individuos con SARS-CoV-2 a desarrollar un ictus tromboembólico. Los pacientes con SARS-COV-2 con afecciones tromboinflamatorias mostraron un aumento de los niveles de concentración de plaquetas (62%), interleucina-6 (IL-6) (100%), dímero D (100%) y fibrinógeno (94%). Se muestra una asociación entre la inflamación y la consiguiente coagulopatía inducida por la IL-6 y el fibrinógeno. Cuando se daña el alvéolo se pone en marcha un estado inflamatorio que desencadena la liberación de citoquinas inflamatorias como la IL-6. Los efectos posteriores pueden clasificarse en dos partes: (i) la liberación de factores procoagulantes, y (ii) el daño al endotelio capilar que conduce a una desregulación de sus capacidades antitrombóticas. Así, ambos factores conducen a la formación de una trombosis microvascular, que tiene la capacidad de embolizar todo el cuerpo.

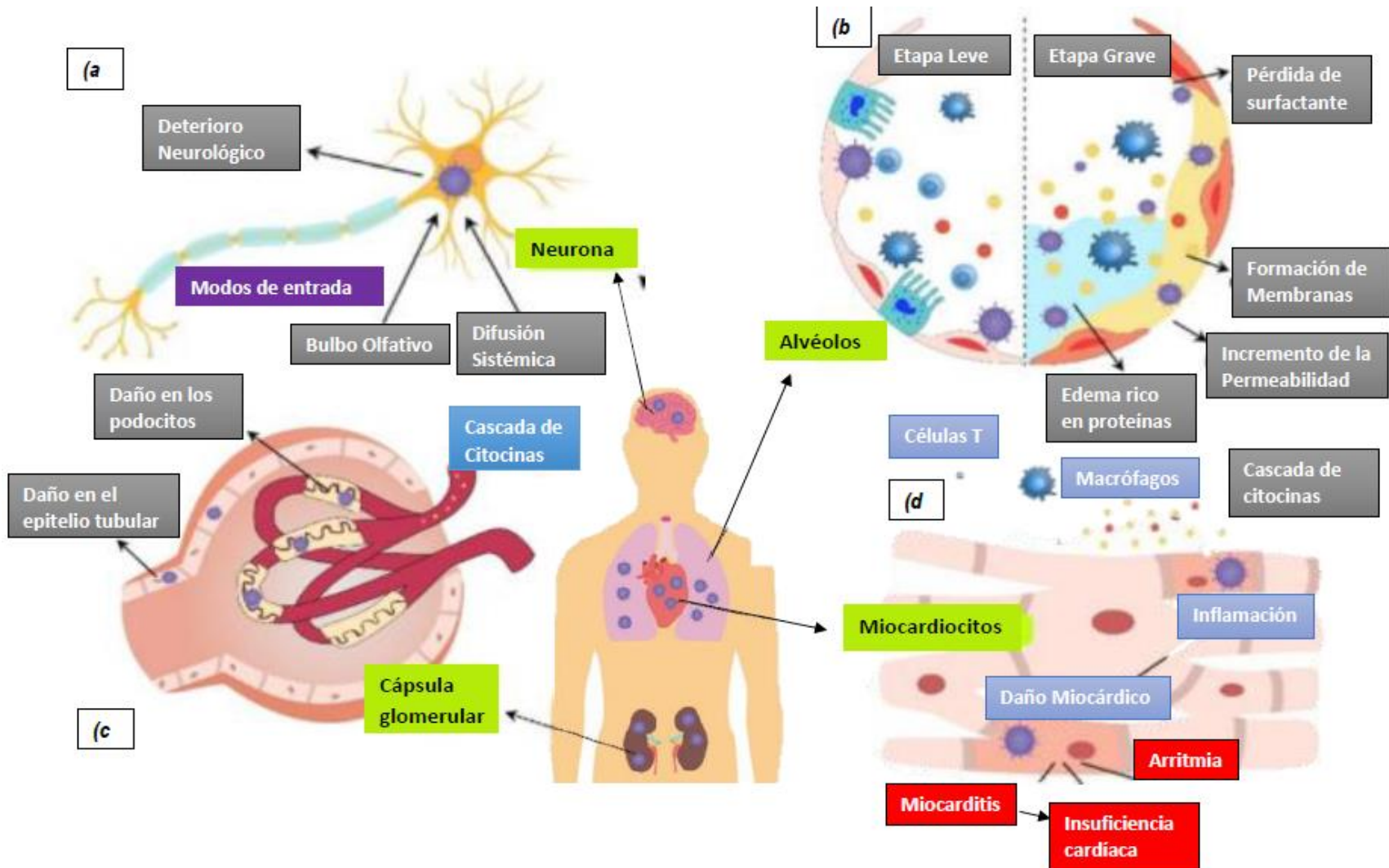


Figura No. 3.- Se muestran diferentes respuestas del sistema inmunológico ante la presencia de una infección viral por SARS-CoV-2 y las células diana que expresan ACE2 en (a) cerebro, (b) pulmón, (c) riñón y (d) corazón¹⁰ Imagen traducida del artículo: COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. International Journal of Biological Macromolecule



II.VII. Terapias Sugeridas para el Tratamiento de Síntomas por COVID-19.

En el inicio de la pandemia ocasionada por SARS-CoV-2 provocando COVID-19, la comunidad científica y médica pasaba por un gran desconcierto y no tenía muy bien establecido el manejo de las diversas patologías asociadas a este síndrome respiratorio, por lo que se generaba todo tipo de información que no era precisamente fundamentada científicamente, provocando el desencadenamiento de información masiva (una "infodemia") sobre la enfermedad que se canalizó a través de la prensa, la radio y la televisión, la web y los medios sociales. Esta infodemia también incluyó información sensacionalista y distorsionada sobre los medicamentos que probablemente influyó primero en los líderes de opinión y en las personas especialmente activas en los medios sociales y luego en otras personas, afectando así a las decisiones de los pacientes individuales en todo el mundo. En particular, se ha difundido información sobre algunos medicamentos aprobados para otras indicaciones (cloroquina, hidroxiclороquina, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, favipiravir y umifenovir) que podría haber llevado a un uso inadecuado y, por tanto, peligroso¹¹.

El uso de estos fármacos está respaldado por escasas pruebas científicas y puede haber influido en el comportamiento de muchas personas en varios países, en particular de los usuarios frecuentes de las redes sociales, con los consiguientes riesgos potenciales relacionados con el uso peligroso de estos fármacos. Los sucesos reales o potenciales relacionados con este comportamiento entran en gran medida en la categoría de errores terapéuticos y han obligado a las partes interesadas en la farmacovigilancia a activar estrategias de minimización de riesgos¹¹.



En presencia de esta información, la OMS a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) generó una serie de recomendaciones a la comunidad científica y población en general, sobre la advertencia del uso racional de este tipo de medicamentos y enfatizando en la seguridad del paciente. Resaltando la nula evidencia científica que lo sustenta e informando que algunos países, se han implementado guías de manejo clínico (protocolos) que han incorporado varios de estos medicamentos como tratamiento estándar sin tener en cuenta la evidencia científica disponible. Esto supone un riesgo para la seguridad de los pacientes y tiene implicaciones bioéticas.

Existe evidencia de eventos adversos en situaciones previas similares (como ocurrió en el caso de las pruebas de cloroquina en pacientes con virus chikunguña); en el caso de las combinaciones de cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina genera una preocupación especial el perfil amplio de eventos adversos posibles, algunos en particular graves, que afectan el sistema cardiovascular (p. ej. alteraciones del segmento QT y arritmias como la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado [torsade de pointes])¹².

Por ello, mientras no existan evidencias de mayor calidad sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos, la OPS recomienda que se utilicen solo en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y aceptables desde el punto de vista ético. Los datos de seguridad recolectados sobre estas terapias deberán ser notificados según la normativa local a la autoridad regulatoria nacional de medicamentos¹².



Como se ha mencionado previamente, a la fecha no existe un tratamiento específico, eficaz y seguro que pueda erradicar la enfermedad por COVID-19. Sin embargo, se sabe que la fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga vírica, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo.

En una segunda fase, predominaría la respuesta inflamatoria (incluso hablándose de tormenta de citoquinas), donde los fármacos antiinflamatorios tendrían mayor importancia. Sin embargo, esta teoría no se ha podido confirmar hasta el momento. Para su mayor claridad, en la siguiente figura se puede visualizar los diferentes fármacos que pueden ser candidatos a un esquema farmacológico de acuerdo con sus mecanismos de acción¹³.

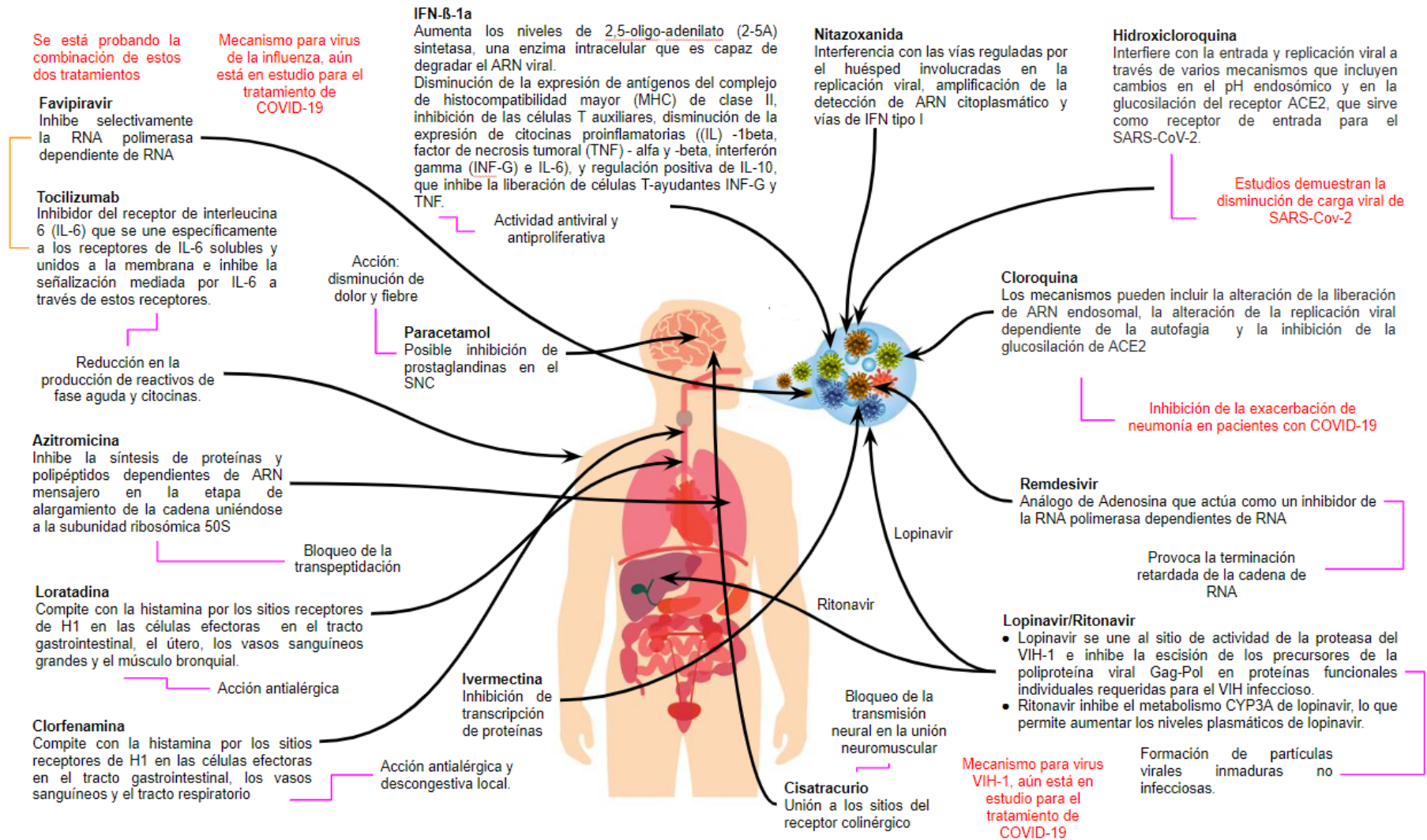


Figura No. 4.- Principales fármacos utilizados para una terapia por COVID-19¹

II.VIII. Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos en una Terapia por COVID-19.

En la actualidad, los fármacos utilizados para el alivio de síntomas ocasionados por SARS-CoV-2 son Lopinavir/ritonavir, interferón, umifenovir, cloroquina, remdesivir, favipiravir, fármacos antiinflamatorios (como los corticosteroides y otras moléculas). Sin embargo, el esquema de tratamiento está todavía en fase de exploración. Un informe mostró que los tratamientos eran complejos en los pacientes con COVID-19 combinados con enfermedades básicas. El riesgo de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos es mayor. Por lo tanto, no se puede ignorar la seguridad de los medicamentos mientras se garantiza la eficacia. Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) van de leves a potencialmente mortales, con efectos a corto y largo plazo. Sin embargo, se sabe poco sobre la incidencia de las RAM en pacientes con COVID-19¹⁵. Son pocos los estudios relativos a la supervisión de la seguridad de los medicamentos en pacientes con COVID-19. Sólo un estudio realizado en China informó sobre la diarrea asociada al uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19¹⁵. El estudio mostró que después de usar lopinavir/ritonavir en 33 pacientes con COVID-19 en el área de Nanchong en China, 15 pacientes tuvieron diarrea, sarpullido y otras RAM, la incidencia fue del 42.9%. Las RAM en los pacientes con COVID-19 se caracterizaban principalmente por reacciones gastrointestinales, lesiones hepáticas, erupciones cutáneas e hiperlipidemia, con una incidencia del 23,0%, 13,8%, 4,15% y 1,38%, respectivamente¹⁵.



El 96,8% de las reacciones adversas se produjeron en un plazo de 14 días. Las reacciones asociadas a problemas Gastrointestinales se produjeron antes, por lo general en un plazo de 7 días. La proporción de RAM (63,8%) causadas por lopinavir/ritonavir fue la más alta. Los resultados de otros estudios son ligeramente diferentes, lo que puede estar relacionado con la inconsistencia de la población del estudio¹⁵.

La incidencia de reacciones adversas por umifenovir y cloroquina fue de 17 de 119, 14,3% frente a 5/37, 13,5% respectivamente, manifestándose principalmente como reacción GI y lesión hepática. No se observó disminución de la visión ni cardiotoxicidad en los pacientes que utilizaron cloroquina. Esto se debe a que la cloroquina induce una toxicidad visual que generalmente se asocia con el uso a largo plazo. Sin embargo, la duración del tratamiento con cloroquina en los pacientes con COVID-19 fue generalmente <10 días en nuestro estudio¹⁵.

II.IX. Interacciones Farmacológicas en Pacientes con COVID-19.

Diversos son los estudios en los que se han reportado o notificado las reacciones adversas relacionadas a medicamentos, Sin embargo, son pocos los que se han centrado en aquellas reacciones adversas que son causadas por las diferentes interacciones farmacológicas utilizadas en una terapia contra COVID-19, mismos que también es de importancia clínica para su uso racional, monitoreo farmacológico y mejora en las estrategias terapéuticas que se le proporcionan al paciente. Si bien es cierto, la población más susceptible es aquella con enfermedades crónica degenerativas y de avanzada edad, así lo estipula algunos estudios, por ejemplo: al norte de Italia se realizó un estudio retrospectivo donde se evaluaron las diversas interacciones en las que se encontró que las poblaciones comorbilidades y de avanzada edad tienden a tener un



aumento en el riesgo de una dosificación inadecuada y el desarrollo de toxicidad relacionada con los medicamentos. El control óptimo de las comorbilidades relacionadas y no relacionadas con la edad suele requerir la polifarmacia, lo que aumenta aún más el riesgo de la interacción Fármaco-Fármaco (IFF)¹⁶.

Esta situación puede agravarse en los pacientes con COVID-19, ya que la carga de polifarmacia se ve incrementada por la adición de tratamientos específicos para la infección por SARSCoV-2. Los inhibidores de la proteasa del VIH lopinavir y darunavir (los primeros fármacos probados como inhibidores del SARSCoV-2) se coadministran con los fármacos potenciadores ritonavir o cobicistat, ambos conocidos por ser responsables de IFF relacionadas con la farmacocinética debido a sus efectos moduladores sobre las enzimas citocromáticas y no citocromáticas y los transportadores de fármacos. La cloroquina, la hidroxiclороquina y la azitromicina también se han propuesto para el tratamiento de la COVID-19, pero pueden intensificar las IFF relacionadas con la farmacodinámica porque los efectos negativos sobre el corazón pueden exacerbar la toxicidad cardíaca de los fármacos administrados de forma crónica para tratar las comorbilidades. Además, los pacientes hospitalizados por COVID-19 pueden recibir otros fármacos para el tratamiento de síntomas específicos, agravando aún más su carga farmacológica global. En conjunto, esto hace que los pacientes con COVID-19 corran un riesgo extremadamente alto de prescripción de medicamentos inadecuados, IFF potencialmente graves y resultados clínicos potencialmente peores, independientemente de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2¹⁶.



III. JUSTIFICACIÓN.

La enfermedad por COVID-19, denominada coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), se ha convertido rápidamente en una pandemia desde que se informó por primera vez en diciembre de 2019. Al 9 de marzo de 2020, se informó un total acumulado de 109,577 casos confirmados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en 105 países y territorios de todo el mundo¹. En China, aproximadamente el 5% (2087 / 44,672) de los pacientes críticamente enfermos con infección por COVID-19 han presentado insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva, desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)¹⁶. De los 2087 pacientes críticamente enfermos con COVID-19, 1023 (49%; IC del 95%, 46,1% a 52,1%) han fallecido en la UCI¹⁵. La prevalencia del SDRA causado por COVID-19 es de aproximadamente el 8,2% (187/2278) (IC del 95%, del 7,07% al 9,47%)¹⁵. En América Latina, hasta el 22 de marzo de 2021, han sido registrados un total de 23.605.223 casos de COVID-19. Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región, con alrededor de 12 millones de casos confirmados. Colombia se ubica en segundo lugar, con más de 2,33 millones de infectados. Dentro de los países más afectados por el nuevo tipo de coronavirus en América Latina también se encuentran Argentina, Perú, Chile y Ecuador. En México por su parte, la mayoría de los casos de COVID-19 han sido registrados en la Ciudad de México. Esta entidad federativa confirmó un total de 297.345 casos del nuevo tipo de coronavirus. El Estado de México, por su parte, registró un total de 135.837 pacientes infectados. Otros de los estados mexicanos más afectados son Nuevo León, Guanajuato, Sonora y Jalisco¹⁷.



Derivado de la emergencia sanitaria, la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se convirtió en un hospital híbrido, adecuando su infraestructura para la atención del SARS-CoV2. Actualmente, cuenta con un TRIAGE respiratorio con grupo de médicos altamente especializados para tratar casos complejos de COVID-19. Una de las torres de especialidades se asignó para la atención de estos casos, con 110 camas y un TRIAGE respiratorio, donde se determina si los pacientes requieren manejo hospitalario para recibir atención inmediata. Además, hay servicio de Rayos X, Laboratorio, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y un equipo de especialistas multidisciplinarios que están en la primera línea de batalla. Tomando en cuenta toda esta infraestructura, consideramos que el nosocomio cuenta con las herramientas e información necesaria para realizar el estudio en cuestión¹⁸.

Por otro lado, en la actualidad se han informado pocos estudios sobre la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en pacientes con COVID-19. Sólo un estudio en China reportó 2 Reacciones Adversas: Diarrea asociado con el uso de Lopinavir/Ritonavir en pacientes con COVID-19. Este estudio mostró que después de utilizar Lopinavir/Ritonavir en 33 pacientes con COVID-19 en el área de Nanchong en China, 15 de estos presentaron diarrea, salpullido, entre otras RAM, teniendo una incidencia del 42.9%. Otras reacciones gastrointestinales fueron: lesiones hepáticas, e hiperlipidemia, teniendo como incidencia 23.0%, 13.8%, 4.15% y 1.38%, respectivamente¹⁵.



Esta enfermedad afecta a todas las personas, pero el sector de la población con mayor susceptibilidad a padecerla es¹⁹:

- Personas mayores de 60 años.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con alguna enfermedad previa como cáncer, diabetes o hipertensión.

Con la información recabada, analizada y evaluada se pretende minimizar los riesgos asociados al tratamiento de COVID-19, mejorando así la seguridad de su farmacoterapia y evitar complicaciones.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La pandemia causada por SARS-CoV-2 en diciembre de 2019, denominada coronavirus o COVID-19 que azotó al mundo en 2020 desencadenó una difusión masiva de información sobre la enfermedad. En particular, se ha difundido información sobre algunos medicamentos aprobados para otras indicaciones (cloroquina, hidroxiclороquina, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, lopinavir y ritonavir), que puede haber llevado a un uso inadecuado y no seguro para los *pacientes*¹⁴. Este tipo de terapias utilizadas puede derivar en un error de la medicación, provocando interacciones farmacológicas potenciales, dando lugar reacciones adversas no deseables poniendo en riesgo la vida de los pacientes²⁰.



El desconocimiento de la enfermedad, la carencia en la información sobre la fisiopatología del virus, la ausencia de un perfil terapéutico seguro, aunado a los millones desenlaces en todo el mundo, son razones de suma importancia para realizar el monitoreo de farmacológico correspondiente, así mismo identificar, analizar y evaluar de manera oportuna las posibles reacciones adversas que puedan surgir en los diferentes esquemas destinados a minimizar los síntomas de la enfermedad causada por SARS-CoV-2²⁰.

Teniendo los argumentos antes descritos como base principal de esta investigación, el equipo de salud encabezado por el médico tratante desempeña un papel importante en la terapia destinada a pacientes por COVID-19. Si bien es cierto, dentro del área destinada para el manejo de pacientes COVID, existe un control estricto en la farmacoterapia de cada uno de los pacientes, sin embargo, el reporte de RAM no es claro. La incidencia de estas reacciones es tan frecuente que suelen ser subestimadas y no reportadas debido a que son normalizadas como una parte más del proceso de la terapia, esto debido, a que como se mencionó anteriormente, son esquemas farmacológicos relativamente nuevos, careciendo de información de gran utilidad¹⁶.

Los reportes de sospechas de RAM ayudarían a tener datos estadísticos fiables que permitirían conocer mejor el contexto del problema que suponen estos eventos, y así poder generar estrategias terapéuticas que mejoren la farmacoterapia y con ello proponer acciones de prevención para mejorar el uso de los medicamentos y ayudará mejorar la calidad y seguridad de quienes reciben las terapias con enfermedad de COVID-19²¹.



V. OBJETIVO GENERAL.

Identificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, asociadas a interacciones farmacológicas, mediante una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados por COVID-19, para mejorar las estrategias terapéuticas con evidencia clínica.

VI. OBJETIVOS PARTICULARES:

- Identificar las interacciones farmacológicas presentes en tratamientos por COVID-19, durante el periodo de estudio.
- Detectar las SRAM documentadas en el expediente clínicos de los pacientes hospitalizados por COVID-19.
- Establecer la asociación de SRAM y las interacciones farmacológicas presentes en la prescripción médica.
- Evaluar las SRAM de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016.- Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.
- Establecer estrategias para minimizar los factores de riesgo que predisponen a presentar una SRAM en pacientes con COVID-19.



VII. DISEÑO DE ESTUDIO.

El estudio transversal en pacientes de COVID-19 que se encuentren hospitalizados en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

VII.I. Universo.

Pacientes de 18 a 91 años, ambos sexos, que se encuentren hospitalizados en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por enfermedad de COVID-19 y tengan medicamentos indicados para el tratamiento de síntomas.

VII.II. Población Blanco.

Para la elaboración de este estudio, se realizó una selección específica sobre la población a estudiar, para ello consideramos a pacientes con las siguientes características:

- ✓ Pacientes positivos a COVID-19, esta condición fue confirmada por la prueba analítica denominada PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa, por sus siglas en inglés).
- ✓ Pacientes de sexo indistinto y con un rango de edad de 18 a 91 años.
- ✓ Pacientes que se le indicaron uno o más medicamentos.
- ✓ Pacientes que cuentan con la prescripción médica firmada por un médico responsable y la hoja de enfermería.



Adicional a esto, se consideraron los siguientes criterios:

I.- Exclusión.

I.I.-Mujeres embarazadas.

I.II.-Pacientes menores de 18 años.

I.III.- Pacientes sin prescripción médica y hoja de enfermería.

II.- Eliminación.

II.I.- Pacientes hospitalizados sin diagnóstico/negativos a COVID-19.

VII.III. Población Accesible.

Datos específicos sobre la población de estudio, como fue incrementando a través del tiempo, al mismo tiempo que los tratamientos y sus diversas interacciones.

VII.IV. Lugar de Realización del Estudio.

El presente estudio se llevó a cabo en UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el apoyo del laboratorio de bioquímica clínica para la confirmación del estatus de los pacientes; positivo o negativo a COVID-19, determinadas por pruebas de PCR, así como el servicio de rayos X.

**VII.V. Variables del Estudio.**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE DE	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	El tiempo que ha vivido una persona al día de realizar el estudio.	Número de años cumplidos de acuerdo con su fecha de nacimiento.	Cuantitativa Discreta	Años.
GÉNERO	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino	Identificación del género por familiar a cargo	Cualitativa Dicotómica Nominal	Masculino/Femenino.
POLIFARMACIA/NÚMERO DE MEDICAMENTOS EMPLEADOS DE FORMA CONCOMITANTE.	El consumo concomitante y regular de 3 ó más medicamentos.	De acuerdo con la cantidad de medicamentos prescritos en las notas médicas.	Cualitativa Nominal Dicotómica Discreta	Número de medicamentos presentes
MEDICAMENTOS	Se refiere a la forma farmacéutica que contiene una o varias sustancias activas que se administran con fines profilácticos, terapéuticos o como diagnóstico.	Indicar medicamentos presentes en la prescripción	Cualitativo Ordinario	Denominación genérica del medicamento
COMORBILIDADES	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.	Los adultos mayores y los pacientes con comorbilidades, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el asma, tienen un mayor riesgo de desarrollar neumonía grave y complicaciones asociadas a COVID-19.	Cualitativa	Número de comorbilidades presentes por pacientes
TIPO DE INTERACCIÓN	Acción mutua de 2 ó más medicamentos que ocurre a nivel organismo.	Se determinará por medio de la plataforma electrónica: Up To Date.	Cualitativa Policotómica Nominal Cualitativa Ordinal	Definir mecanismo de acción de las Interacciones
SRAM	Se refiere a un grado de intensidad de un efecto adverso; Interfiere con las actividades habituales, requiere tratamiento adicional y suspensión del medicamento.	Presencia SRAM. Grado de información: severidad y gravedad	Cualitativa Dicotómica Cualitativa Policotómica Ordinal	Presente/Ausente
CAUSALIDAD	Consiste en estimar la probabilidad de atribuir al medicamento sospechoso la reacción adversa observada, clasificándolas en las siguientes categorías probabilísticas	De acuerdo con los criterios establecidos en la NOM-220-SSA1-2016.- Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.	Cualitativa Policotómica Nominal	Cierta Probable Posible Dudosa/incondicional
CALIDAD DE LA INFORMACIÓN	A la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación.	Por medio de las diversas bases de datos* y plataformas electrónicas*(UpToDate)	Cualitativa Policotómica Nominal	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3



VIII. HIPÓTESIS.

Las interacciones farmacológicas, predisponen un 10%²² de sospechas de reacciones adversas en pacientes hospitalizados por COVID-19, en la UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI.

IX. TAMAÑO DE MUESTRA.

Para estimar el tamaño de la muestra en el estudio, se determinó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p_0 \cdot q_0}{d^2}$$

Dónde:

$$n = \text{Tamaño de muestra}$$

$$Z_{\alpha}^2 = (1 - \alpha)^2; \alpha = 0.05\% = 1.960$$

$$p_0 = \text{Frecuencia esperada del factor a estudiar}; 20\% \sim 0.2$$

$$q_0 = (1 - p_0); 1 - 0.2 = 0.8$$

$$d^2 = \text{Precisión (grado de error tolerado)} = 0.08$$

Sustituyendo;

$$n = \frac{(1.960)^2(0.2)(1 - 0.2)}{0.06^2}$$

$$n = 170.73$$

$$(3.8416)(0.2)(0.8)/0.0036$$

$$0.614656/0.0036 = 170.73$$

$$(3.8416)(0.2)(0.6)$$

$$0.614656/0.0064 = 96.04^{41}$$



X. MATERIAL DE APOYO.

Durante la realización del estudio se utilizaron diversas herramientas para la obtención de los datos a tratar, lo cuales se describen a continuación y conforme a la etapa del proyecto:

- I. **SELECCIÓN DE PACIENTES:** Basándonos en una tabla elaborada en Excel DRIVE, donde se encuentran los registros de los pacientes confirmados de estatus positivo por COVID-19, se realizó el proceso de selección. Este archivo se compartió en el equipo de cómputo instalado en el departamento de Farmacia Hospitalaria y Farmacovigilancia.
- II. **REVISIÓN DEL TIPO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS:** A partir del sistema Acceder y de las prescripciones y/o notas realizadas por los médicos a cargo de pacientes con COVID-19, se obtuvieron la cantidad y tipo de medicamentos que se utilizaron para su tratamiento, mismos que se recolectaron en una tabla de Excel. Tanto el sistema Acceder y las prescripciones o notas médicas se encuentran enlazadas al sistema vía red con el departamento de Farmacia Hospitalaria y Farmacovigilancia.
- III. **DETECCIÓN DE POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:** Con la ayuda de la plataforma electrónica Up To Date, se logró detectar la cantidad y tipo de interacciones farmacológicas presentes en los tratamientos de pacientes con COVID-19.
- IV. **EVALUACIÓN DE POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:** De acuerdo con los criterios establecidos por la plataforma electrónica Up To Date, se realizó la clasificación del tipo de interacción presentes en cada tratamiento, priorizando conforme al tipo de gravedad y/o relevancia clínica.



- V. **REVISIÓN DE NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS**: A partir de los reportes realizados por personal médico y de enfermería dentro de las prescripciones médicas, expedientes clínicos y/o notas médicas de pacientes con diagnóstico por COVID-19, se pudo obtener las notificaciones espontáneas presentadas durante el periodo de estudio.
- VI. **ASOCIACIÓN DE LAS INTERACCIONES PRESENTES Y NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS REPORTADAS**: Investigando de manera exhaustiva en las plataformas electrónicas Up To Date y Cochrane se pudo proponer algunos parámetros clínicos de relevancia, asociadas a las SRAM y/o notificaciones espontáneas reportadas con anterioridad.
- VII. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS**: Se elaboró una tabla de porcentajes de probabilidad de SRAM de los fármacos con mayor prescripción dentro del área de COVID-19. Dando lugar a la cantidad de interacciones presentes y el impacto en la salud que tiene en los pacientes con esta enfermedad. Elaboración de una matriz de riesgos para predecir posibles eventos no deseados en el proceso de la farmacoterapia
- VIII. **NOTIFICACIÓN DE SRAM** A partir de la información obtenida durante el proceso de monitoreo, se llenarán los formatos de SRAM, y posteriormente se notificará capturando la información de la SRAM en VigiFlow.



IX. **EVALUACIÓN DE LAS SRAM:** La evaluación de la causalidad se realizará a partir del “algoritmo de naranjo”, clasificando las SRAM en probable, posible, dudosa e incondicional. Evaluación de la severidad (severas, no severas), la gravedad (grave, no grave, leve, moderada) además de la calidad de la información de reporte (Grado 0, 1, 2 y 3), todo de acuerdo con lo descrito en la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

XI. METODOLOGÍA.

1. En colaboración con el área de laboratorio clínico, se fue seleccionando a un grupo de pacientes con diagnóstico por COVID-19, confirmado por medio de la prueba analítica PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa, por sus siglas en inglés)
2. Se elaboró una tabla de Excel, enlazando el área médica (área COVID-19) y el departamento de Farmacia Hospitalaria y Farmacovigilancia, registrando los datos clínicos de cada paciente con estatus positivo por COVID-19.
3. A través del sistema Acceder y de las prescripciones y/o notas médicas, se realizó una revisión de forma retrospectiva sobre los medicamentos utilizados en pacientes con COVID-19, durante el periodo de estudio.
4. Posteriormente, se realizó la evaluación de las posibles interacciones farmacológicas, por medio de la plataforma virtual UpToDate, tomando en cuenta sus criterios se realizó la clasificación de acuerdo con el tipo de interacción, registrándose en una hoja de excel su identificación, análisis y su respectiva evaluación.
5. Para la detección de posibles sospechas de reacciones adversas asociadas a las interacciones farmacológicas, presentadas durante el periodo de estudio, se contó con los reportes del personal de enfermería



y médico, registrados en las prescripciones y/o notas médicas, utilizándolos de manera retrolectiva.

6. Una vez obtenida toda la información sobre las interacciones farmacológicas, se procedió a correlacionar con las notificaciones espontáneas documentadas, así como una revisión de los parámetros clínicos que contribuyan con la información de la sospecha de una reacción adversa.

7. De acuerdo con las variables operativas y el tratamiento de los datos, se procedió a realizar un análisis estadístico, utilizando la herramienta matemática estadística T-student.

8. Con la información obtenida y el análisis sobre la relevancia clínica, derivadas de estas interacciones, se llenarán los formatos de SRAM, y posteriormente se notificará capturando la información en VigiFlow.

9. Toda la información recabada será clasificada y evaluada de acuerdo con el algoritmo del naranjo para determinar la causalidad de la SRAM.

10. Se evaluó el grado de severidad, basándose en la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

11. El cálculo de la frecuencia relativa se realizó tomando las diferentes interacciones farmacológicas presentes por cada paciente.

12. Finalmente se calculó el Odds Ratio, tomando como base los datos obtenidos en el presente estudio.



XII. ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio incluye a pacientes que se encuentran hospitalizados dentro del área de COVID-19, (teniendo como folio de aprobación: F-2021-3601-075 y F-2021-3601-108). Al ser un estudio transversal, se considera lo siguiente:

- De acuerdo con la medición del estudio en el tiempo: Transversal.

Y conforme a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en sus artículos²³:

- ✓ **ARTÍCULO 15.-** Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.
- ✓ **ARTÍCULO 16.-** En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.
- ✓ **ARTÍCULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:
 - I. **Investigación SIN riesgo**: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que



participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

- II. **Investigación con riesgo mínimo:** Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y



➤ **III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo:**

Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

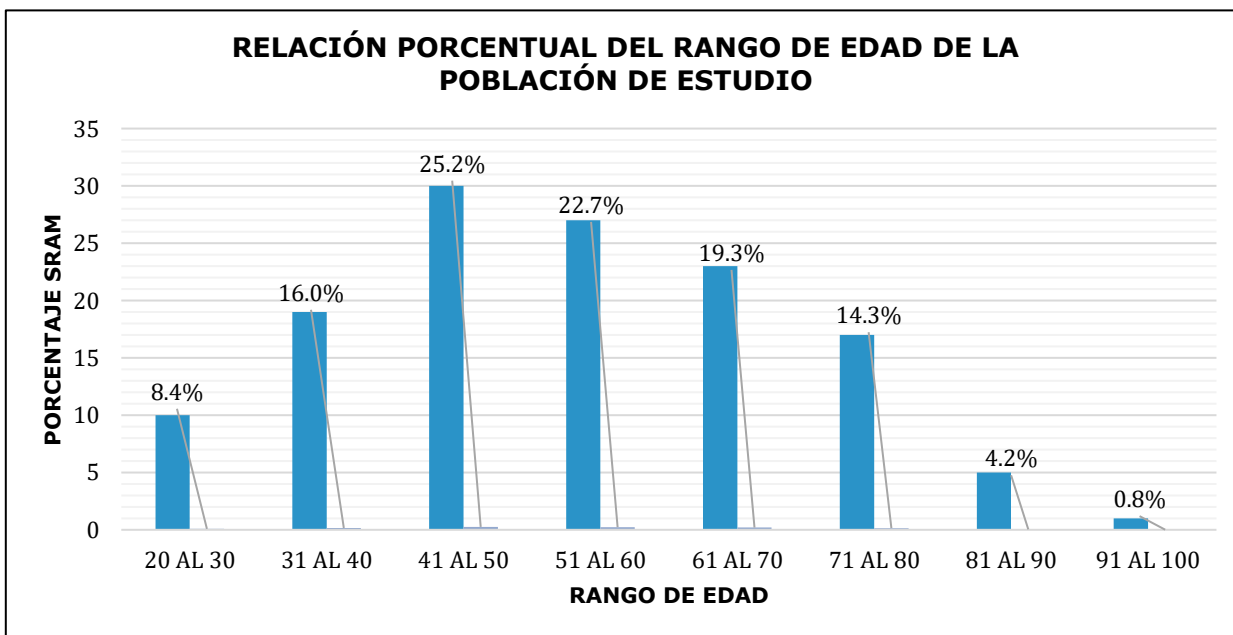
Con base en lo estipulado en los artículos antes mencionados y las características de la investigación realizada, el presente estudio **NO** representa ningún tipo riesgo o molestia para los pacientes, por lo que se le considera como: «**Investigación SIN riesgo**», pues no se tendrá ningún tipo de contacto o manipulación física con los mismos y los resultados de laboratorio a evaluar serán aquellos que previamente han sido solicitados por el médico. Si la farmacoterapia requiere algún tipo de modificación, las alternativas terapéuticas se acordarán a partir de una intervención con el médico tratante, sin afectar la seguridad de la terapia del paciente.



XIII. RESULTADOS.

XIII.I. Datos Demográficos.

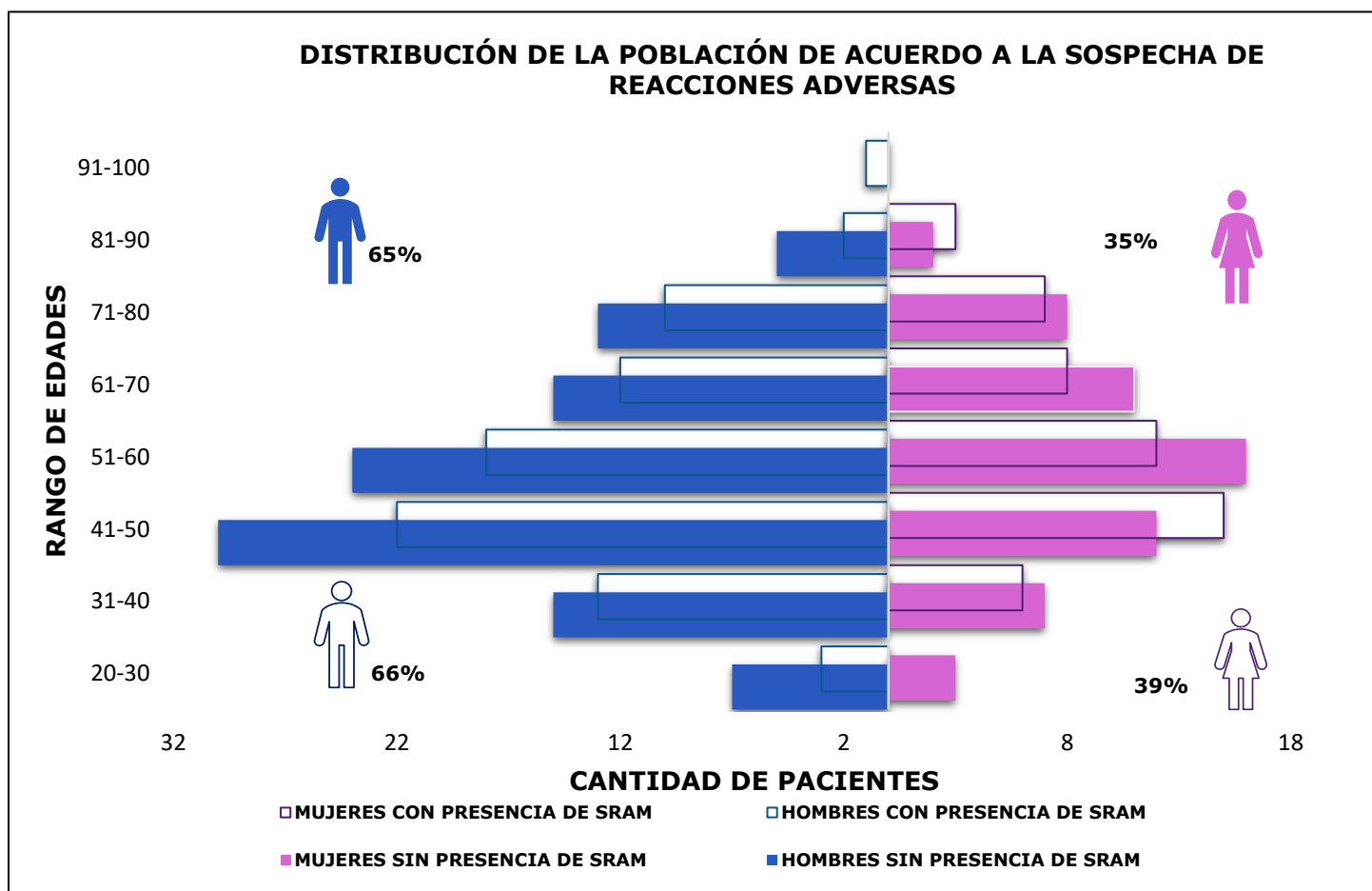
El universo de población de este estudio fue de 300 pacientes (N=300); de los cuales sólo 132 (n=132), mostraron una sospecha de reacción adversa asociada a interacciones o a la administración de un sólo medicamento. Con un rango de edad entre los 20 y 96 años, con un predominio de edad entre los 41 y 50 años (25.2%), seguidos de 51 a 60 (22.7%) y con una mínima de 91 a 100 (0.8%) . El 66% fueron hombres y un 35% mujeres. Estos datos se pueden contemplar de manera más explícita en los gráficos 1 y 2, respectivamente.



Gráfica 1.-Porcentaje de SRAM detectadas en un tratamiento por COVID-19 relacionado con el rango de edad en la población estudiada.



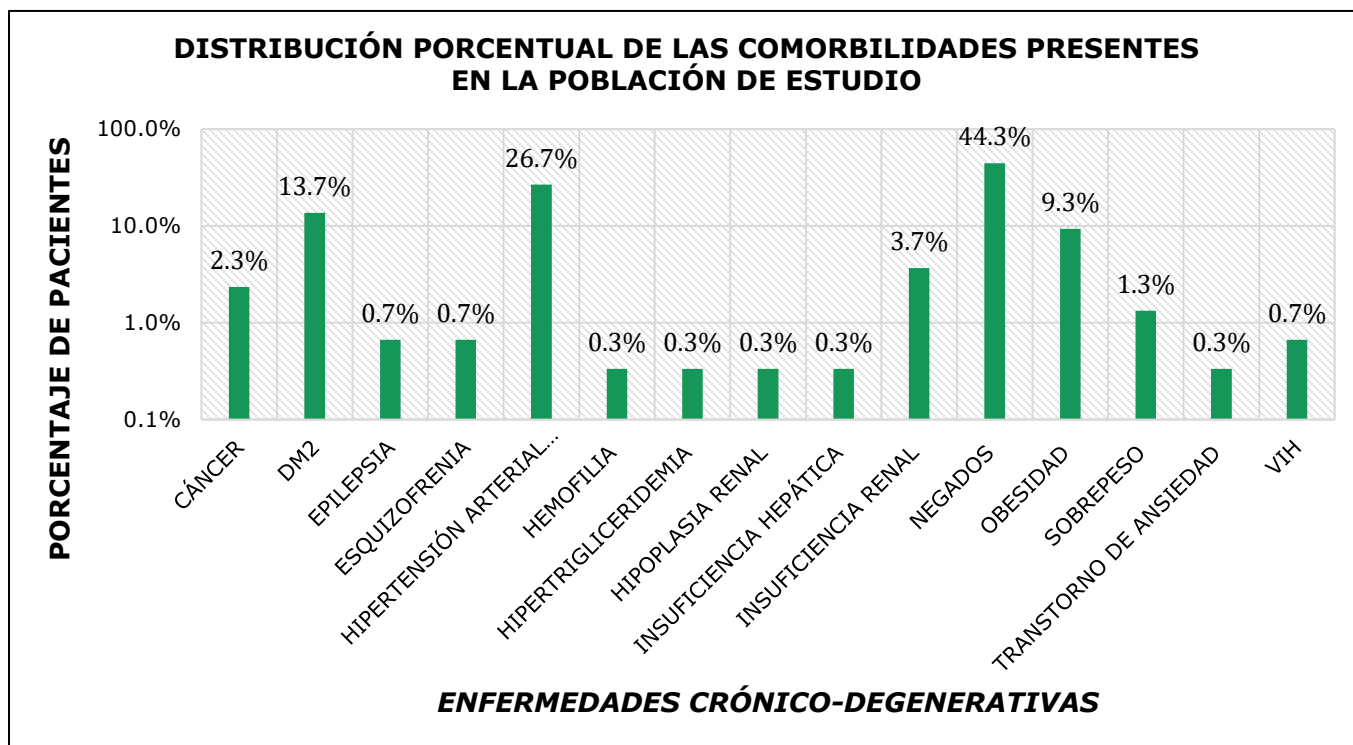
Dentro de la población de estudio se evidenció una mayor concurrencia del género masculino tanto en aquellos que presentaron alguna reacción adversa a medicamentos y en otros que no mostraron. Así mismo, es importante resaltar la mínima diferencia significativa que existen en ambas poblaciones (con presencia de SRAM y sin ellas), esta información se puede visualizar mejor en el siguiente gráfico:



Gráfica 2.- Representación demográfica de la población que mostró alguna SRAM asociado a una interacción farmacológica o un sólo medicamento, en comparación de aquellos que no presentaron alguna.



Es importante mencionar que gran parte de la población estudiada padecía alguna enfermedad crónico-degenerativa (88.6%), las diferentes enfermedades se pueden ver con mayor detalle en el siguiente gráfico:

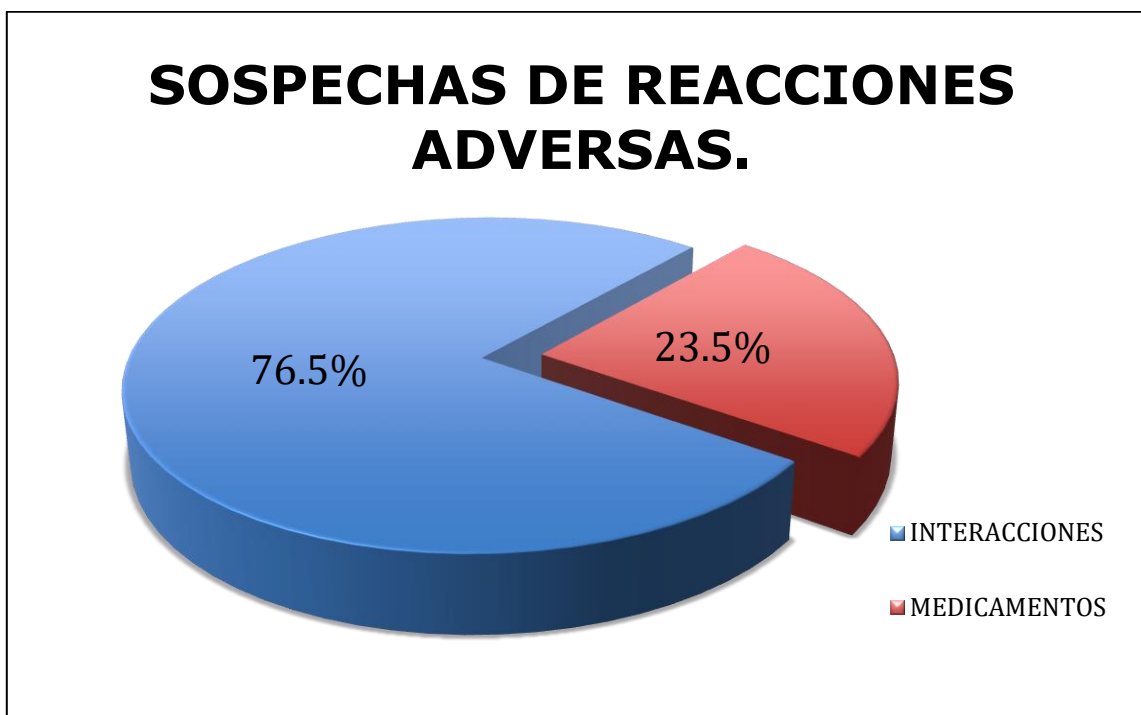


Gráfica 3.- Distribución de las enfermedades crónico-degenerativas dentro de la población de estudio.



XIII.II. Sospechas de Reacciones Adversas.

Se realizó el análisis de la indicación médica de acuerdo con la información para prescribir de cada medicamento, interacciones farmacológicas (Plataforma UpToDate) y su asociación con las sospechas de reacciones adversas detectadas en este estudio, las cuales fueron en su gran mayoría atribuibles a Interacciones farmacológicas, considerando una N=300 pacientes (100%), sólo 132 (44%) presentaron al menos una SRAM; de los cuales 101 (76.5% fueron atribuibles a interacciones farmacológicas y el resto (n=31) se le asocian a medicamentos (23.5%). Estos datos se pueden visualizar de mejor manera en el siguiente gráfico:



Gráfica 4.- Representación porcentual de SRAM atribuibles a Interacciones Farmacológicas y medicamentos en un tratamiento para COVID-19.



XIII.III. Causalidad-Interacciones.

Para evaluar la causalidad de cada una de las SRAM atribuidas a Interacciones Farmacológicas manifestadas en el presente estudio, se utilizó el Algoritmo de Naranjo. Obteniendo un mayor porcentaje el grado denominado *Probable* (98%), seguido el *Posible* (1%), *Improbable* (1%) y por último *Definitivo* (0%), tomando en cuenta una n= 101 (cantidad de pacientes con SRAM atribuidas a interacciones farmacológicas).

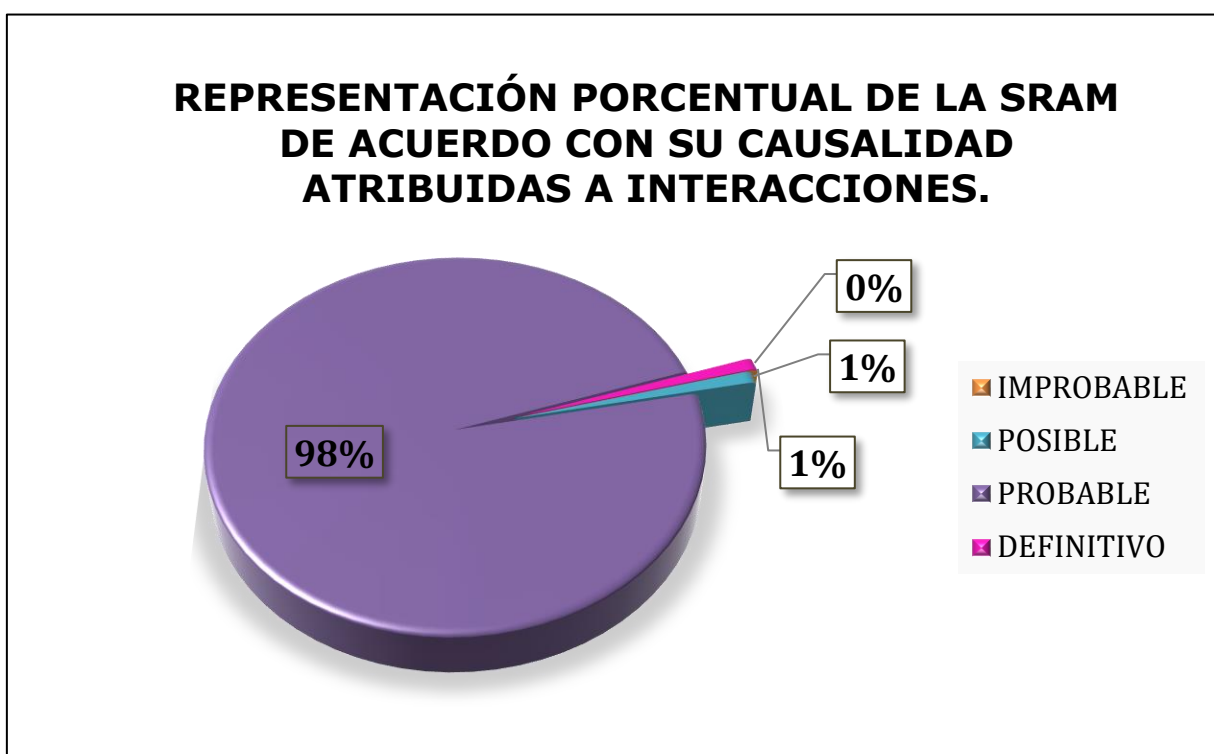


Gráfico No. 5.- Representación porcentual de la SRAM de acuerdo con su causalidad atribuidas a interacciones farmacológicas, evaluadas con el algoritmo de naranjo.



XIII.IV. Causalidad-Medicamentos.

De la misma forma, se evaluó la causalidad para cada una de las SRAM asociadas a medicamento, con una $n=31$; de los cuales, se obtuvo los siguientes porcentajes: *Probable (82%), Improbable (10%), Posible (5%), Definitivo (3%)*.

REPRESENTACIÓN PORCENTUAL DE LA SRAM DE ACUERDO CON SU CAUSALIDAD ATRIBUIDAS A MEDICAMENTOS.

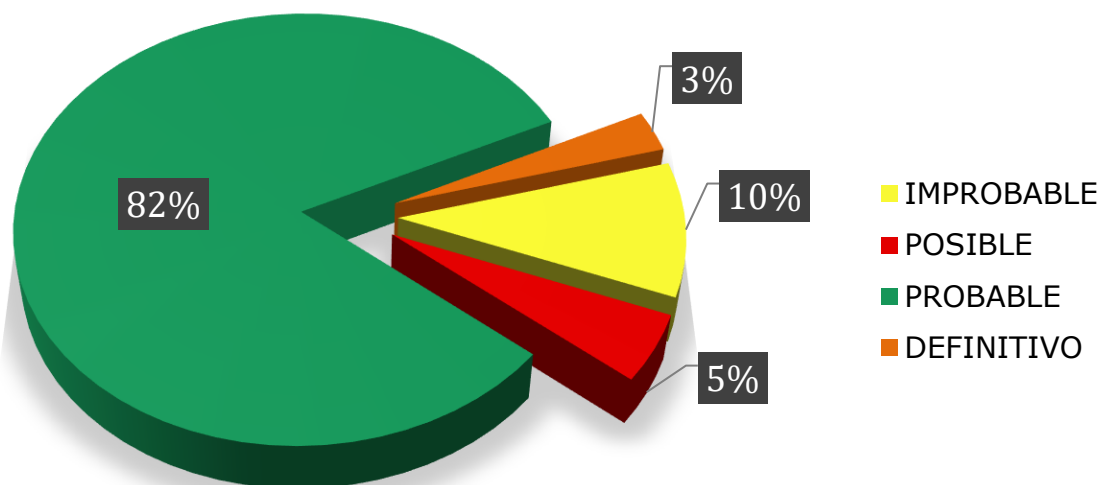


Gráfico No. 6.-Representación porcentual de la SRAM de acuerdo con su causalidad atribuidas a medicamentos, evaluadas con el algoritmo de naranjo.



XIII.V. Grado de Severidad.

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia, se evaluó el grado de severidad y gravedad que tuvieron las SRAM, atribuidos a interacciones farmacológicas clasificándolas de la siguiente manera: Leve (0% pacientes), Moderada (84.2 % pacientes) y Severa (16% pacientes). Teniendo como resultado el siguiente gráfico:

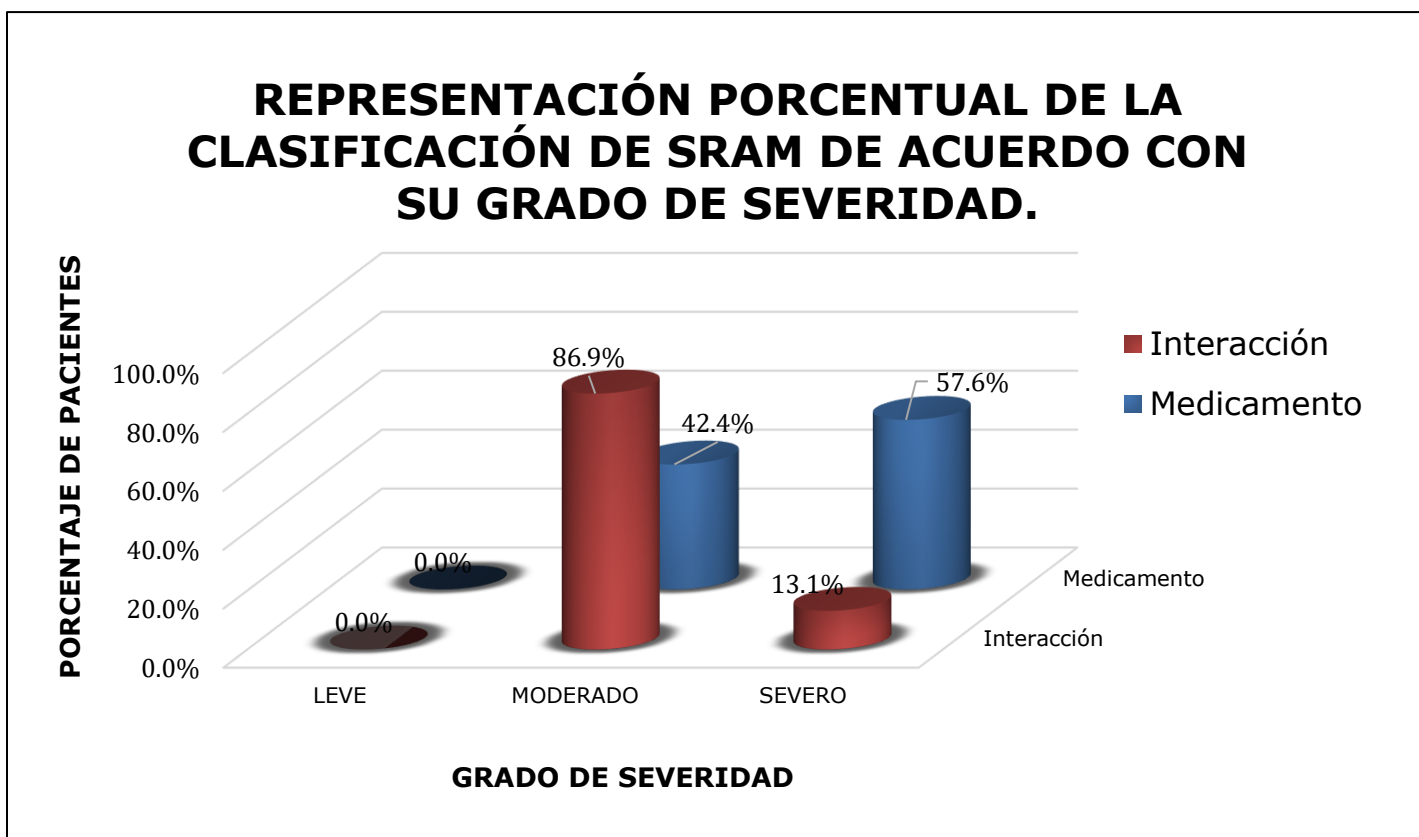


Gráfico No. 7.- Clasificación de SRAM respecto al grado de severidad y su porcentaje atribuible a interacción farmacológica.



XIII.VI. Frecuencia Relativa.

Las SRAM asociadas a estas interacciones farmacológicas tuvieron cierta prevalencia en la mayor parte de los pacientes. Estas interacciones se describen a continuación, representadas en un gráfico donde nos muestra la frecuencia que tuvieron con respecto al número de pacientes expuesto ante la combinación de dichos fármacos.

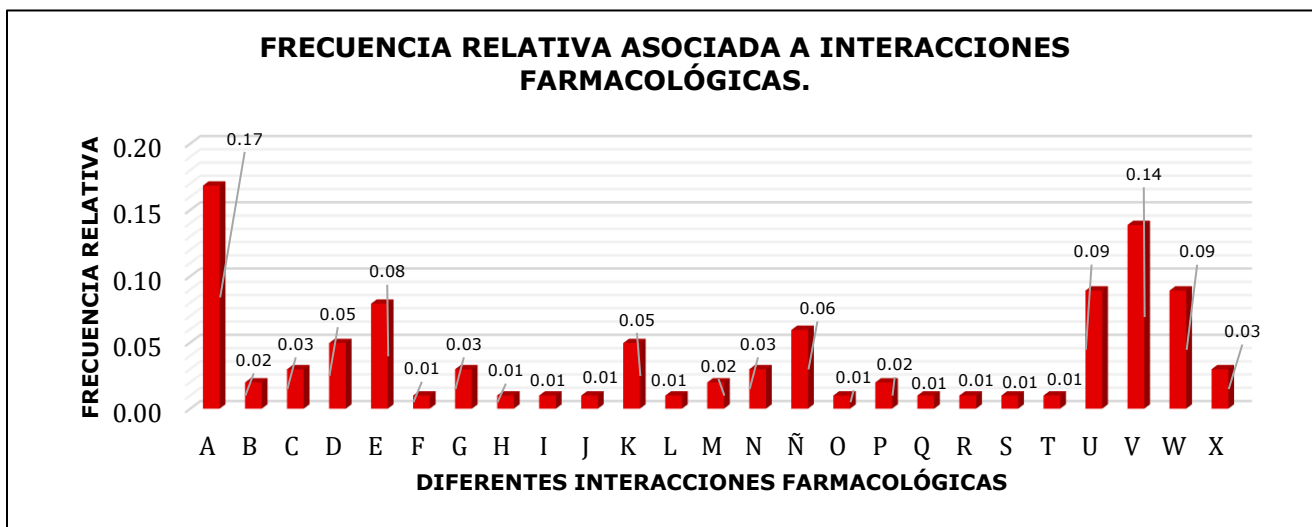
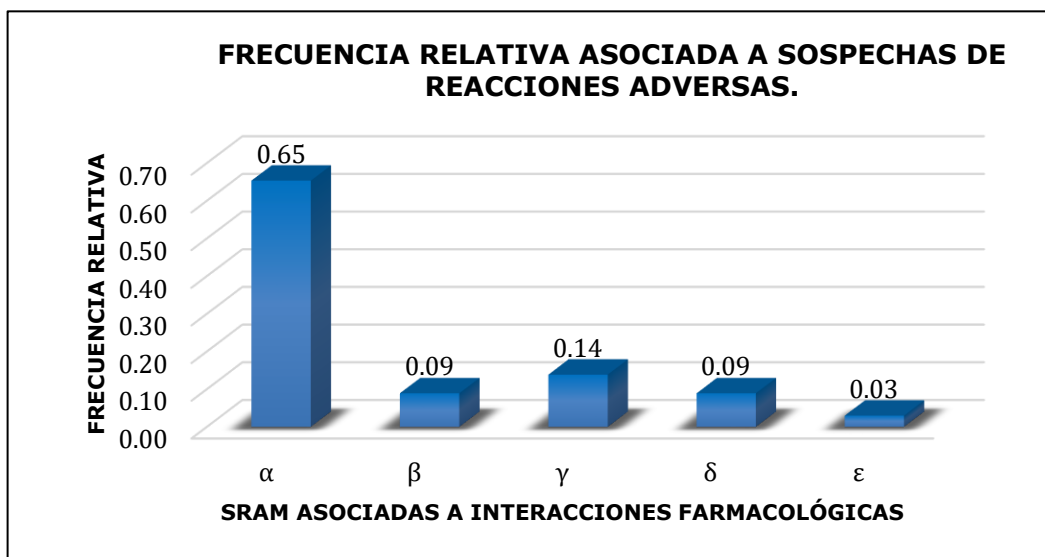


Gráfico No. 8.- Representación de la frecuencia relativa asociada a interacciones farmacológicas en pacientes con un tratamiento para COVID-19.



Gráfica No. 9.- Muestra la frecuencia relativa asociada a las SRAM con respecto a las interacciones farmacológicas utilizadas para un tratamiento por COVID-19.



TABLA No. 1 Resultados de las frecuencias relativas de las diversas interacciones farmacológicas con respecto a sus SRAM asociadas en pacientes hospitalizados por COVID-19, identificándose por medio de una letra del alfabeto latino (Tipo de interacción farmacológica) y letra griega (Tipo de Sospecha de Reacción Adversa Asociada) para su mayor claridad en el gráfico No. 6 y 7.

POBLACIÓN DE ESTUDIO			
(N=300)			
Pacientes sin SRAM			
(n=168)			
Pacientes con SRAM			
(n=132)			
SRAM Asociadas a un Medicamento			
(n=31)			
SRAM Asociadas a una Interacción Farmacológica			
(n=101)			
Tipo de Interacción Farmacológica	Tipo de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM)	Frecuencia Relativa (fi) Asociada a una Interacción Farmacológica (A-W)	Frecuencia Relativa (fi) Asociada a una SRAM (α-ε)
A) Buprenorfina + Midazolam		0.17	
B) Buprenorfina + Dexmedetomidina		0.02	
C) Buprenorfina + Propofol		0.03	
D) Buprenorfina + Dexmedetomidina + Midazolam		0.05	
E) Buprenorfina + Cisatracurio + Midazolam		0.08	
F) Buprenorfina + Propofol + Rocuronio		0.01	
G) Buprenorfina + Propofol + Vecuronio		0.03	
H) Buprenorfina + Midazolam + Vecuronio		0.01	
I) Buprenorfina + Cisatracurio + Propofol		0.01	
J) Buprenorfina + Dexmedetomidina + Propofol		0.01	
K) Buprenorfina + Cisatracurio + Midazolam + Propofol		0.05	
L) Buprenorfina + Dexmedetomidina + Midazolam + Propofol	(α) Hipotensión	0.01	0.65
M) Buprenorfina + Dexmedetomidina + Propofol + Vecuronio		0.02	
N) Midazolam + Propofol		0.03	
Ñ) Buprenorfina + Midazolam + Propofol + Vecuronio		0.06	
O) Midazolam + Dexmedetomidina		0.01	
P) Midazolam + Cisatracurio + Propofol		0.02	
Q) Midazolam + Propofol + Vecuronio		0.01	
R) Midazolam + Atracurio + Propofol		0.01	
S) Buprenorfina + Midazolam + Propofol + Vecuronio + Valproato de magnesio + Levetiracetam		0.01	
T) Propofol + Fentanilo		0.01	
U) Midazolam + Propofol	(β) Hipotensión y Bradicardia.	0.09	0.09
V) Buprenorfina + Midazolam + Propofol	(γ) Hipotensión y Anisocoria con dependencia a altas dosis.	0.14	0.14
W) Azitromicina + Claritromicina + Cloroquina	(δ) Prolongación del intervalo QT y Arritmias Ventriculares.	0.09	0.09
X) Lopinavir/Ritonavir + Cloroquina	(ε) Toxicidad Cardíaca y Aumento en los niveles de Sirolimus y Amlodipino.	0.03	0.03



XIII.VII. Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos.

TABLA No.2.- PRINCIPALES SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ENCONTRADOS EN UN TRATAMIENTO PARA COVID-19.

MEDICAMENTOS	SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A UN MEDICAMENTO (n=31)
Claritromicina	Bigeminismo con persistencia de extrasístoles ventriculares.
Hidroxiclороquina	Prolongación del intervalo QT
Dexmedetomidina	Bradicardia
Cloroquina	Bradicardia e Hipoglucemia
Amidarona	Bradicardia
Propofol	Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia, Hiperckemia (Elevación de la CPK), Trastornos Neurológicos, Hipotensión y Acidemia
Haloperidol	Síntomas extrapiramidales
Hidrocortisona	Hiperglucemia
Lopinavir/Ritonavir	Diarrea
Voriconazol	Somnolencia
Enoxaparina	Hemorragia Endotraqueal y Digestivo
Imatinib	Hepatotoxicidad
Ureidopenicilina	Hipernatremia
Furosemida	Hipovolemia y Alcalemia metabólica
Tramadol	Pupilas isocóricas, con tendencia a presentar miosis.

**XIII.VIII. ODDS RATIO.**

Tabla No. 3.- Asociación de la presencia de una SRAM y las interacciones farmacológicas presentes en una prescripción para el tratamiento por COVID-19 (odds ratio).

<i>CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES</i>		
<i>Universo = 300</i>		
<i>n = 132</i>		
<i>Interacciones = 101</i>		
<i>Medicamentos = 31</i>		
<i>Pacientes sin SRAM = 168</i>		
SRAM ATRIBUIDAS A INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	PRESENCIA DE SRAM	AUSENCIA DE SRAM
	SI	NO
SI	101	70
NO	31	98
Odds Ratio	4.6	



XIV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Con el llamado emergente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), emitida en todo el mundo a causa de SARS-CoV-2 ocasionando la enfermedad denominada COVID-19. En México se establecieron diversos hospitales para la atención oportuna para dicha enfermedad. Parte de los centros de salud establecidos para la atención de pacientes diagnosticados por COVID-19 fueron hospitales generales y de alta especialidad, este último considerándose «híbrido»; debido a que no dejaría de atender pacientes con enfermedades crónico-degenerativas y pacientes considerados graves por COVID-19, de los cuales; se realizó una revisión sobre las reacciones adversas presentadas en su esquema terapéutico y se encontró que 132 (n=132), mostraron una reacción adversa asociada a interacciones o un solo medicamento. El análisis sobre las características demográficas dentro de este estudio se reflejó con un rango de edad entre los 20 y 96 años, con una mediana de edad alrededor de 55.4 ± 5.27 , predominando el rango de edad entre los 40 y 50 años (20.5%), seguido de 51 a 60 años con un 22.7%.

Estos datos son muy similares a los documentados en varios estudios enfocados en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (no presentando RAM) destacando 2 en China^{17,26} y uno más en México, ambos coinciden en que la edad media de los pacientes del grupo sin RAM fue de 46.0 ± 16.2 y con RAM de 45.2 ± 17.5 años, la mediana de la edad (rango intercuartílico) de 1.740 pacientes mexicanos por COVID-19 fue de 44 años³⁵⁻³⁶, respectivamente^{17,26,27}.



Así mismo, en un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública del Ministerio de Salud en Chile, sobre pacientes que tuvieron alguna Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos en un tratamiento por COVID-19, documentó que la población con mayor frecuencia de presentar este tipo de SRAM fueron individuos adultos (18 y menor de 65 años) con un 59-63.4%, seguido por los adultos mayores (65 ó más) 29-31.2%²⁸.

Por otro lado, existe similitud en los datos obtenidos en la frecuencia mayoritaria por género, ya que en los estudios reportados en China, México y Chile; coinciden que fueron individuos de género masculino los predominantes en presentar SRAM, coincidiendo en un aproximado entre un 59 a 63% de los hombres y mujeres de entre un 30 a 40%^{17,26,27,28}. Por consiguiente, todos estos datos reportados consolidan los documentados en este estudio.

De acuerdo con la OMS, existe un riesgo de presentar la enfermedad de COVID-19 grave en la población que presenta alguna enfermedad crónico-degenerativa o con un sistema inmunocomprometido, como son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad (en cualquiera de sus clasificaciones), enfermedades cardiovasculares, pulmonares, inmunosupresión inducida o adquirida; así también mujeres embarazadas o en estado de puerperio inmediato²¹.

En el gráfico No. 3 se puede visualizar que gran parte de la población hospitalizada, que presentaron alguna SRAM, lo encabezan con un 26.7% pacientes con hipertensión arterial sistémica, seguido de aquellos con diabetes mellitus Tipo II (DM2) con un 13.7% y por último con obesidad en cualquiera de sus clasificaciones con un 9.3%. Es importante resaltar que este tipo de pacientes es más susceptible a presentar reacciones adversas a medicamentos por interacciones farmacológicas o por la



ministración de un solo medicamento, debido a el tipo de farmacoterapia que lleva, aunado al gran número de medicamentos que pueda estar en contacto y surjan posibles SRAM. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) la mortalidad y morbilidad elevadas asociadas a la COVID-19, han volcado la atención hacia un gran número de intervenciones farmacológicas y otros tratamientos sintomáticos. Los pacientes con riesgo más elevado de mortalidad y morbilidad son aquellos mayores de 60 años, con una o más comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, la enfermedad renal, pulmonar o hepática, y el cáncer, entre otras; y son, por lo tanto, más susceptibles de sufrir interacciones medicamentosas o efectos adversos²¹.

Por otro lado, es importante considerar las interacciones farmacológicas potenciales que pueden presentarse en este tipo de población, en su mayoría adultos mayores y con comorbilidades antes mencionadas, los cuales reciben múltiples medicamentos concomitantes, debiéndose considerar posibles interacciones y eventos adversos²¹.

Por otro lado, el Ministerio de Salud de Argentina hace un llamado emergente aquellas dependencias de salud y comunidad científica, en tomar en cuenta la toxicidad potencial que puedan presentar los diversos tratamientos dirigidos contra la COVID-19, debe de considerar a un sector de la población con más susceptibilidad terapéutica, ya que con frecuencia los pacientes con COVID-19, en su mayoría adultos mayores y con comorbilidades antes mencionadas, reciben múltiples medicamentos concomitantes, debiéndose considerar posibles interacciones y eventos adversos^{28,21}.



Actualmente, los tratamientos dirigidos para la enfermedad provocada por SARS-Cov-2, aún no están bien establecidos y no se cuenta con evidencia clínica que sustente en su funcionamiento en la terapia^{29,30}. Sin embargo, se ha visto en números casos que existen fármacos y la combinación de estos que tiene un efecto positivo para el alivio de síntomas y por consecuencia, la mejoría significativa en el estado de salud del paciente^{31,32}. El uso independiente y concomitante de estos fármacos ocasiona, en la mayor parte de la población, efectos no deseados y que son posiblemente atribuidos a la terapia de esta enfermedad³³. Este es el caso de nuestro estudio, como se puede observar en el gráfico No. 4, dónde la mayor parte de las SRAM son atribuibles a interacciones farmacológicas con un porcentaje del 76.5%, seguidas de las asignadas a medicamentos con un 23.5%. Así también lo establece la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), puesto que dentro de sus diversos reportes recibidos por SRAM se encontraron en gran medida a los pacientes diagnosticados con COVID-19, debido a que generalmente reciben combinaciones lo que puede provocar la presencia de una reacción adversas o incluso otros medicamentos que no están relacionados directamente con el diagnóstico, pero que se están administrando al paciente^{31,32,33}. De la misma manera, el Ministerio de Salud de Chile, recibió desde inicios de marzo hasta fines de septiembre de 2020, diversos registros que se han guardado en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), un total de 93 casos de SRAM asociadas a tratamientos utilizados en pacientes con diagnóstico de COVID-19.



Es importante aclarar que una notificación puede contener uno o más medicamentos sospechosos, así como también pueden notificarse una o más sospechas de reacciones adversas, por lo que se debe considerar que, si bien el total de casos es 93, puede variar la cantidad de medicamentos sospechosos involucrados, así como de SRAM presentadas y sintomatología²⁸.

Una vez detectadas las diferentes SRAM atribuidas a interacciones farmacológicas o medicamentos, es importante evaluarlas para su posterior clasificación y relacionarlas de manera adecuada para su respectivo reporte y/o notificación al centro correspondiente⁷. Dentro de las diferentes herramientas para el diagnóstico etiológico de la SRAM encontradas, existen las que pueden relacionar la aparición del evento adverso reportado con el medicamento específico, o en su caso una interacción farmacológica. De manera que, para emitir una señal de alerta en el uso de un medicamento, primero deben de ser analizadas para poder orientar con evidencia clínica al profesional de salud en la toma de decisiones.

Las SRAM atribuidas a interacciones farmacológicas detectadas en este estudio en su clasificación de causalidad las de tipo causal Probable tuvieron un mayor porcentaje (82%), mismo que se puede ratificar en la literatura, dado que sus principales reacciones adversas, tanto del uso concomitante (interacciones farmacológicas) como de única administración medicamentosa, ya se encuentran reportados y debidamente identificados atribuibles a tales fármacos o combinación de ellos^{31,32,33}. Para su mejor comprensión se describirán las reacciones adversas halladas en el presente estudio, de manera que el orden de aparición sea de mayor a menor (véase tabla No. 1). En primera instancia se tiene la terapia dirigida para la anestesia, la cual consiste en los



componentes principales para la anestesia (remifentanilo, propofol y rocuronio, entre otros), destacando en nuestro estudio propofol y bloqueantes neuromusculares no despolarizantes ($f=0.65$); se conoce que la primera interacción de los tres componentes de la anestesia es la farmacodinámica, la cual consiste en registrar el estado de depresión ventilatoria asociada a la interacción de opioide, hipnótico y relajante^{36,37}.

Las SRAM atribuidas a interacciones farmacológicas detectadas en este estudio en su clasificación de causalidad las de tipo causal Probable tuvieron un mayor porcentaje (82%), mismo que se puede ratificar en la literatura, dado que sus principales reacciones adversas, tanto del uso concomitante (interacciones) como de única ministración medicamentosa, ya se encuentran reportados y debidamente identificados atribuibles a tales fármacos o combinación de ellos^{31,32,33}.

Para su mejor comprensión se describirán las reacciones adversas halladas en el presente estudio, de manera que el orden de aparición sea de mayor a menor (véase tabla No. 1). En primera instancia se tiene la terapia dirigida para la anestesia, la cual consiste en los componentes principales para la anestesia (remifentanilo, propofol y rocuronio, entre otros), destacando en nuestro estudio propofol y bloqueantes neuromusculares no despolarizantes que, si bien es cierto; se conoce que la primera interacción de los tres componentes de la anestesia es la farmacodinámica, la cual consistía en registrar el estado de depresión ventilatoria asociada a la interacción de opioide, hipnótico y relajante^{36,37}.

Al realizar la asociación de resultados entre los medicamentos presentes en la indicación médica se identifican las interacciones farmacológicas potenciales presentes y la presencia de SRAM que fueron documentadas en expedientes clínicos entre las que resaltan: hipotensión (88.1%), bradicardia (8.9%) y/o ambas de manera exacerbada en la mayoría de



los pacientes³³ Por otro lado, se tiene la interacción entre Azitromicina (8.9%) + hidroxiclороquina/Cloroquina (11.8%), en cualquiera de sus combinaciones pudo evidenciarse un cambio significativo en el intervalo QT (11.8%) y arritmias ventriculares (8.9%), dando como resultado la intervención médica y farmacológica para su restablecimiento cardiovascular. Este tipo de SRAM lo han reportado de la misma manera diversos estudios, donde el precursor principal de este tipo de SRAM ha sido el Lopinavir/Ritonavir (LPV/R), teniendo la capacidad moderada de ralentizar la repolarización cardiovascular y prolongar el intervalo QT^{31,32,33,35,38}. Además, la hidroxiclороquina y la azitromicina, fármacos utilizados actualmente en combinación con LPV/r para el tratamiento de la COVID-19, también prolongan el intervalo QT, aumentando el riesgo de arritmia ventricular. Teniendo como principal recomendación el monitoreo constante del intervalo QT en aquellos pacientes con factores de riesgo³³. Se debe de agregar que parte de las SRAM, involucradas con estas interacciones se sumaron a lista: anisocoria con dependencia a altas dosis y aumento en los niveles de Sirolimus y Amlodipino, aunque no se consideran dentro de las posibles SRAM de dichas interacciones, se reportaron de acuerdo con lo observado por el personal médico y de enfermería, así mismo su evaluación e identificación se realizó con éxito. Por otra parte, en el gráfico No. 6 muestra otro tipo de clasificación que nos permite evaluar las SRAM de acuerdo con su grado de severidad, categorizándolos en 3 secciones; Leve, Moderada y Severa, pudiéndose visualizar que las SRAM reportadas atribuidas a interacciones, en su mayoría, destacan en un estado Moderado (86.9%) y de acuerdo con esta clasificación; no amenaza directamente con la vida del paciente, pero si ocasiona el cambio del tratamiento farmacológico^{9,39}. Sin embargo, en algunos casos se reportó la suspensión completa de la terapia farmacológica. En lo que respecta con la clasificación de Severo, solo el



13.1% de los pacientes se consideraron con esta condición, poniendo mayor atención a ellos y requiriendo la suspensión de los medicamentos causantes de la SRAM, contrarrestando el efecto nocivo o reacción adversa provocada por dicha interacción.

En otros estudios, se relacionaba el estado crítico de los pacientes con la edad avanzada (> 60 años) y la polifarmacia como terapia, resultando interacciones potencialmente moderadas a severas²¹. Si bien, en nuestro estudio no se consideró la edad como riesgo potencial de presentar SRAM, pero si la cantidad de fármacos empleados y sus interacciones en la terapia de varios pacientes, por lo que esta última variable si coincide con lo declarado anteriormente en la literatura^{15,22}. Haciendo hincapié en las interacciones con el retroviral Lopinavir/Ritonavir, el cual se le ha considerado potencialmente peligroso en combinación con otros medicamentos muy utilizados en la terapia, dentro de los que destacan: Hidroxicloroquina (y sus derivados), azitromicina, dexametasona, claritromicina, metronidazol, entre otros más, que se emplearon para el tratamiento de síntomas y/o infecciones secundarias a COVID-19^{35,38}.

En el caso particular de los medicamentos, se evidenciaron algunas reacciones adversas asociadas al consumo de estos fármacos, mismas que están plenamente relacionadas con ellas. La evidencia encontrada y reportada en nuestro estudio, es relevante para el cuidado en la prescripción y uso prolongado de estos medicamentos, con mayor énfasis si se trata en una terapia dirigida a COVID-19. La gravedad que existe de estas reacciones adversas reportadas se evaluó de la siguiente manera:

En relación con la administración de un solo medicamento, reflejó un alto grado de Severidad, seguido de un Moderado reportando un 61.8% y 16.3%, respectivamente. Otro aspecto que considerar es la frecuencia en la que se presentaron las Sospechas de Reacciones Adversas, para mayor claridad se puede visualizar en los gráficos No. 7 y 8, donde resaltan las



atribuidas en la terapia para la anestesia, seguidos de las combinaciones con azitromicina-claritromicina y cloroquina/hidroxiclороquina o con lopinavir/Ritonavir^{29,30}. El uso concomitante de estos últimos medicamentos está considerado de suma gravedad y, por ende, la vigilancia farmacológica debe de ser estricta y tener las opciones más seguras para su intervención, debido a que se ha reportado una gran cantidad de pacientes que sufren de toxicidad cardiaca, aunado al desgaste cardiovascular que propiamente ocasiona la enfermedad por COVID-19^{12,35}. Sin embargo, el protagonista de las reacciones adversas graves que pueden presentarse en combinación con otros fármacos es el retroviral Lopinavir/ritonavir.^{31,32,33,35}

En relación con el número de veces que aparecieron las reacciones adversas y considerando el tipo de interacción, se tienen en primer lugar las atribuidas a medicamentos anestésicos (con un total de 66 pacientes) provocando Hipotensión, seguidas de las reportadas por bradicardia (con 23 pacientes) y las ocasionadas por las diversas combinaciones de Lopinavir/Ritonavir (con 12 pacientes), la cual destaca la toxicidad cardiaca, entre otras. Esta distribución frecuencial se puede evidenciar en el gráfico No. 7 y 8, dónde se describen las reacciones adversas y el número de veces que se presentó el evento en la población estudiada.

Es importante tomar en cuenta que durante la selección y recolección de datos fueron las diversas notas médicas en las que se documentaba el estado psíquico que presentaban algunos pacientes (depresión, ansiedad y tendencia al suicidio); la mayoría de ellos sin prescripción médica y muy pocos con antecedentes depresivos o de ansiedad diagnosticados, estos últimos si contaban con algún tratamiento farmacológico, que de acuerdo con los médicos no mostraban mejoría alguna, aun así con su terapia clave para su patología neuro psicótica. Lo importante de resaltar en estos pacientes es la posible asociación que pudo haber existido entre el uso



concomitante de medicamentos que propiciaron este tipo de trastornos psiquiátricos o que lo exacerban, y en consecuencia no ver mejoría en los pacientes. Este tipo de observaciones y reacciones adversas están asociadas a lopinavir/ritonavir e Hidroxicloroquina/cloroquina, este último teniendo más énfasis según lo estipula la Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), a través de la EMA: tras una revisión de todos los datos disponibles que confirman una asociación entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de trastornos psiquiátricos y comportamiento suicida³⁸. Por su parte, la Agencia Española de Medicamentos, informó a la EMA de casos que tuvieron lugar con dosis de hidroxicloroquina superiores a las autorizadas.

Se conocía que cloroquina e hidroxicloroquina, incluso utilizadas en dosis aprobadas para indicaciones autorizadas, pueden causar un amplio espectro de trastornos psiquiátricos. Los trastornos psicóticos y el comportamiento suicida se enumeran en la ficha técnica de algunos medicamentos que contienen cloroquina o hidroxicloroquina como reacciones adversas raras o reacciones adversas que ocurren con una frecuencia desconocida^{33,38}. Estas y otras más Reacciones Adversas asociadas a Medicamentos se visualizaron en el presente estudio y fueron debidamente reportadas en las plataformas correspondientes, mismas que se pueden visualizar en la tabla No.2.



Por otro lado, al relacionar las dos variables significativas (véase tabla No. 3) para la asociación de la presencia de SRAM y las interacciones farmacológicas, se obtuvo una odds ratio de 4.6, lo cual significa que hay una vinculación relevante de la presencia de una reacción adversa ante una interacción farmacológica para un tratamiento por COVID-19⁴⁰.

Se consideró el universo de muestra de 300 pacientes, con la finalidad de evaluar el comportamiento de la presencia de una sospecha de reacciones adversas en la población total y del estudio. Considerando que de esta manera se obtiene la asociación de riesgos de presentar una reacción adversa en presencia o ausencia de interacciones farmacológicas en el uso de medicamentos⁴¹.



XV. CONCLUSIONES.

- I. En el estudio se identificaron la SRAM asociadas al tratamiento de COVID-19, obteniendo que un 44% presentó una SRAM, de las cuales un 76.5% fueron atribuidas a interacciones farmacológicas y un 23.5% a la ministración de un solo medicamento.
- II. Se identificaron las interacciones farmacológicas presentes en tratamientos por COVID-19, de las cuales se destaca, la prevalencia de interacciones entre los medicamentos utilizados para la anestesia con un 92%, seguido de retrovirales (Lopinavir/Ritonavir), antibióticos (azitromicina, claritromicina) y antipalúdicos como la Hidroxicloroquina/cloroquina con un 8%.
- III. De acuerdo con el análisis de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos atribuidas a Interacciones Farmacológicas, se obtuvo que un 98% son probables de acuerdo con la evaluación de causalidad, el 2% restante se clasifican como dudosa y posible.
- IV. De las cuales un 13.1% fueron graves, 86.9% no graves con una severidad de tipo moderada y con una prevalencia del 98%.
- V. Este estudio aporta evidencia clínica para poder optimizar la selección idónea de medicamentos para el tratamiento de COVID-19. Con el objetivo principal de evitar errores en la prescripción y enfatizar la importancia del rol que desempeña el farmacéutico, y que, en conjunto con los médicos, tomen la mejor decisión encaminada a la seguridad y calidad en la atención de los pacientes.



XVI. PERSPECTIVAS.

Es importante resaltar que, durante la selección, análisis y recolección de datos se pudo percatar que hubo muchos puntos por aclarar. Inclusive, se pudo notar que personal médico reportaba condiciones de salud de origen desconocido, y de acuerdo con lo revisado en la literatura, varios de los síntomas coincidían con los relacionados a las Sospechas de Reacciones Adversas de interacciones y que muy probablemente estuvieran relacionadas con su tratamiento farmacológico. Sin embargo, por falta de información y una mala descripción de dicha reacción, no fue posible tomarla en cuenta. De aquí la importancia de la presencia activa del farmacéutico en el monitoreo farmacológico, junto con personal médico para la toma de decisiones y acciones oportunas.

Se pudo mejorar con la presencia del farmacéutico que podría haber intervenido en la seguridad de la prescripción, identificando de manera oportuna las interacciones farmacológicas presentes con la finalidad de disminuir los riesgos asociados y, por lo tanto, la presencia de estas sospechas de reacciones adversas detectadas en el estudio.



XVII. GLOSARIO.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

COFEPRIS: Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

COVID-19: Es una nueva forma de la enfermedad del Coronavirus la cual se debe al nuevo virus SARS-CoV2 que causa una infección aguda con síntomas respiratorios (como el síndrome respiratorio agudo grave, SARS por sus siglas en inglés).

EA: Eventos Adversos

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos): es una agencia de la Unión Europea descentralizada que se encarga de la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión Europea y de su supervisión.

ESAVI: Eventos de Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización

EVENTO ADVERSO: Cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

FACTOR DE RIESGO: cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

ONU: Organización de las Naciones Unidas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.



PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia): el comité que se encarga de evaluar todos los aspectos de la gestión de riesgos de los medicamentos de uso humano.

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2.

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.

SRAM: Sospecha de reacciones Adversas a Medicamentos

**XVIII. ANEXOS.**

ALGORITMO DEL NARANJO	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0



XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Organización Mundial de la Salud (OMS), (2021, Febrero). Guía de la Buena Prescripción, pp 6 <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf>.
2. Ji S., Xuanyu D., Xiaoping Ch., Juanjuan H., Siqiong H, Yanfei L., Jinhui F., Jiyang L. & Gefei H., (2020). *Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 0 No. 0.
3. Fornasier G., Francescon S., Leone R., Baldo P., (2018). *An historical overview over Pharmacovigilance. International Journal of Clinical Pharmacy Vol. 40:744–747.*
4. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (2017, Diciembre 31). *Farmacovigilancia en México. Acciones y Programas de COFEPRIS*. Obtenido de: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>.
5. Revista Cubana de Farmacia . (2017). *Revista Cubana de Farmacia* . Retrieved from *Farmacovigilancia en México*. Obtenido de: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204/134>.
6. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), (2020, MARZO). *Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. Retrieved from COFEPRIS*. Obtenido de <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia>.
7. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), (2020, FEBRERO). *Guía de Farmacovigilancia para la Elaboración del Reporte Periódico de Seguridad. Retrieved from COFEPRIS*. Obtenido de



<https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia>

8. Diario Oficial de la Federación. (19 de Julio de 2017). *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Obtenido de http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
9. Alcántara Acevedo L.G., (2012). *Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Zaragoza.
10. Murugan C., Ramamoorthy S., Kuppuswamy G., Murugan R.K., Sivalingam Y., Sundaramurthy A. (2021, Octubre). *COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks*. *International Journal of Biological Macromolecules*. Vol. 193 (2021) 1165–1200
11. Tuccori M., Convertino I., Ferraro S., Cappello E., Valdiserra G., Focosi D., Blandizzi C. (2020). *El impacto de la "infodemia" COVID-19 en los comportamientos de utilización de medicamentos: Implicaciones para la farmacovigilancia*. *Springer Nature Switzerland, Drug Safety* Vol. 43:699-709
12. Organización Mundial de la Salud. (2020). *Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio (pp. 1–2)*. Organización Panamericana de la Salud (OPS).
13. Díaz E., Amézaga Menéndez R., Vidal Cortés P., Escapa M.G., Suberviola B., Serrano A., Lázaro, Marcos Neira P., Quintana Díaz M., Catalán González M. (2020). *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). Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Medicina Intensiva Vol. 45 (104---121).*
14. Becerril García S., Sánchez Buenfil P.R., Cruz A. (2020). *Farmacovigilancia activa en una Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades CMNSXXI. Proyecto: Estancia Estudiantil. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química.*
 15. Ji S., Xuanyu D., Xiaoping Ch., Juanjuan H., Siqiong H, Yanfei L., Jinhui F., Jiyang L. & Gefei H., (2020). *Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. Clinical Pharmacology & Therapeutics, vol. 0 No. 0.*
 16. Cattaneo D., Pasina L., Pietro Maggioni A., Giacomelli, A., Oreni L., Covizzi A., Bradanini L., Schiuma M., Antinori S., Ridolfo A., Gervasoni C., (2020). *Drug–Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy, Springer Nature Switzerland AG, Vol. 37:925–933.*
 17. Organización de las Naciones Unidas (ONU) (2021, Enero 25). Información Oficial de las Naciones Unidas . Retrieved from Datos Actualizados: <https://coronavirus.onu.org.mx/cada-uno-de-nosotros-debe-hacer-todo-lo-posible-para-detener-la-transmision-y-salvar-vidas-oms>
 18. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (2020). *Hospital de Especialidades del CMN SXXI, líder en productividad científica y en atención de patologías de alta complejidad. Obtenido de: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202001/030>*
 19. Organización Mundial de la Salud. (2020). *COVID-19 y comorbilidades – AMÉRICAS. Herramienta práctica para estimar la población con mayor riesgo y riesgo alto de enfermedad grave por COVID-19 debido a condiciones de salud subyacentes en las Américas (pp. 1–2).* Organización Panamericana de la Salud.



20. Vélez M., Vélez V., Marín I.C., Castaño D., Velásquez Salazar P., Vera-Giraldo C.Y., Patiño D., Ramírez P.A. (2020). *Síntesis Rápida Tratamiento farmacológico de la infección COVID* *Pharmacological interventions for adults with COVID-- 19 en adultos Actualización 19 infection: Rapid synthesis (Up to date)*. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia UNED. Obtenido de: Chrome extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COV D-19/udea uned_sintesisrapida_covid19_ncov19_tratamiento_rapissynthesis_covid19_ncov19_treatment_06abril2020.pf. (7-11).
21. Dr. Jose Pablo Madrigal-Rojas¹, D. M.-L.-C. (2020). SARS CoV-2, *Manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID19*. *Revista Médica de Costa Rica*, 15.
22. Porto Arce JA., (2019). *Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. Asociación Española de Pediatría, Protoc diagn ter pediatr*. 2019(2):285-95.
23. Secretaria de Salud. (2014). Reglamento de la Ley General de Salud. *TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos*. (5-6).
24. Jina L., Zhaob Y., Zhou J., Taob M., Yangc Y., Wangc X., Yed P., Shane S. y Yuan H., (2020). *Distribución temporal, geográfica y por población de la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) desde el 20 de enero hasta el 10 de febrero del 2020, en China*. Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Volumen 220(8):495---500.
25. Suárez V., Suárez Quezada M., Oros Ruiza S. y Ronquillo De Jesús E., (2020). *Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020*. Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Volumen 220 (8):463---471.



26. Ministerio de Salud de Chile. (2020). *Estadísticas Sospechas de Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia en pacientes con COVID-19*. (pp. 1–6). Chile : Instituto de Salud Pública de Chile.
27. Secretaria de Salud. (2021). *Guía Clínica para Tratamiento de COVID-19 en México* (pp. 12–13). Ciudad de México : Consenso Interinstitucional.
28. Nadal Llovera M., y Cols Jiménez M., (2021). *Estado actual de los tratamientos para la COVID-19, FMC, Vol.28(1):40-56*.
29. Herrera-Lasso Regas V., Dordal Culla M. T., Leonart Bellfill R., (2020). *Adverse reactions of drugs specifically used for treatment of SARS-CoV-2 infection. Elsevier España, S.L.U. Medicina Clínica, Volumen 155 (10):448–453*.
30. Brandariz-Nuñez D., Correas-Sanahujab M., Guarca E., Picóna R., García B. y Gil R., (2020). *Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes COVID 19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir. Medicina Clínica, Elsevier España, S.L.U. Vol. 155(7):281–287*.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [En línea]. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19, 2020. España; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acercadel-covid%e2%80%9119/sospechas-de-reaccionesadversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-encovid19/>.
32. Organización Panamericana de la Salud. "*Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*". Washington, D.C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág.
33. Iglesias M., Benavent E., Murillo O. y Ferreiro J.L., (2020). *Tratamientos farmacológicos de los pacientes con COVID19: interacciones e indicaciones. Revista Española de Cardiología, «COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Un nuevo reto para la cardiología», Supl. 2020;20(E):33-39*.



34. Tafur-Betancourt L.A., (2017). *El Mundo Oculto de las Interacciones Farmacológicas en Anestesia*, *Revista Colombiana de Anestesiología, Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación*. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Vol. 45(3):216–223.
35. Secretaria de Salud. (2015). *Guía para el Manejo de la Sedoanalgesia en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"* (pp. 15-28, 41-43). Ciudad de México : Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga.
36. PRAC review confirms chloroquine- and hydroxychloroquine-related AEs. (2020). *Reactions Weekly*, 1834(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s40278-020-87196-2>.
37. Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la. (5 de Noviembre de 2008). Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas.
38. Aedo S., Pavlov S., Clavero F., (2010). Riesgo relativo y Odds ratio ¿Qué son y cómo se interpretan? *Revista Obstetricia de Ginecología. – Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. 2010; VOL 5 (1): 51-54.
39. Connor RJ. *Sample size for testing differences in proportions for the paired-sample design*. *Biometrics*. 1987;43:207-11.