



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”**

**“Frecuencia de interacciones farmacológicas en
pacientes hospitalizados que reciben tratamiento por
infección por SARS-COV-2 en el HECMN SIGLO XXI”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

ALUMNO:

Dr. Juan Manuel Castañeda Martínez
Médico Residente de Medicina Interna de cuarto año en el Hospital de Especialidades Centro.
Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”. Ciudad de México.
Matrícula: 97382239
Cel.: 7441704720; Correo electrónico: green_day_mcm@hotmail.com

TUTORES:

Dr. Luis Alberto Guizar García
Médico Internista Adscrito al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Matrícula: 99232833
Tel. Cel: 044(55)21011645. e-mail: guizar_unam@hotmail.com

Dra. Maura Estela Noyola García
Médico Internista Adscrito al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Matrícula: 99386474
Tel. Cel: 044(55)49441132. e-mail: mnoyola.g@gmail.com

Dr. Juan Carlos Anda Garay
Jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Matrícula: 99384944
Tel. Cel: 0445535222320. e-mail: juan.andag@imss.gob.mx

CIUDAD DE MEXICO

AGOSTO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



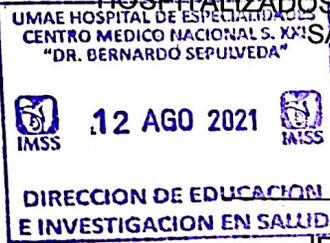
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**"FRECUENCIA DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO POR INFECCIÓN POR
SARS-COV-2 EN EL HECMN SIGLO XXI"**



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS

DR. LUIS ALBERTO GUIZAR GARCÍA
TUTOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA
COAUTORA DE TESIS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro COFEPRIS **CONBIOTICA 09 CI 023 2017052**

FECHA **Martes, 04 de mayo de 2021**

Dr. Luis Alberto Guizar García

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados que reciben tratamiento por infección por SARS-COV-2 en el HECMN SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-043

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESÚMEN -----	5
INTRODUCCIÓN -----	8
JUSTIFICACIÓN-----	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	15
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	
Objetivo principal -----	15
Objetivos secundarios -----	15
HIPÓTESIS	
Hipótesis afirmativo -----	16
Hipótesis de nulidad-----	16
MATERIAL Y METODO	
Diseño de estudio -----	16
Universo de trabajo -----	16
Tamaño de la muestra -----	17
Criterios de selección	
Criterios de inclusión -----	17
Criterios de exclusión -----	17
Criterios de eliminación -----	17
Variables de estudio	
Variables independientes -----	18
Variables dependientes-----	18
METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS	
Reclutamiento -----	19
Procedimientos -----	19
IMPLICACIONES ÉTICAS -----	19
RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD	
Recursos humanos -----	20
Recursos materiales -----	21
Recursos económicos -----	22
RESULTADOS-----	22
DISCUSION-----	26
CONCLUSIÓN-----	27-
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES -----	28-
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	29-
ANEXOS-----	31

FRECUENCIA DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO POR INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL HCMNE SIGLO XXI.

Resumen:

El 13 de diciembre de 2019, las autoridades sanitarias de China alertaron a la organización mundial de la salud por la presencia de múltiples casos de neumonía de origen desconocido en enero de 2020 se determinó que el causante era un nuevo coronavirus que mas tarde fue llamado SARS-COV-2. A la fecha no existe un tratamiento específico para esta enfermedad, sin embargo, ante el escenario de esta pandemia se han aprobado múltiples fármacos que demostraron su efectividad in vitro y que por lo tanto fueron aprobados para su uso intrahospitalario en pacientes que padecieran la enfermedad sin haberse demostrado su seguridad o eficacia en la práctica clínica.

Las interacciones farmacológicas pueden tener un efecto deseado e intencionado como cuando se busca la sinergia entre dos antibióticos, o pueden tener un efecto no deseado con repercusiones clínicas y terapéuticas. En algunos estudios se reporta polifarmacia habitual en pacientes hospitalizados que incluye hasta 10 diferentes fármacos. Se calcula que del 20-30% de las interacciones farmacológicas llevan a un evento adverso y de estos del 1 al 2% ponen en riesgo la vida y hasta el 70% requieren de una intervención médica.

La infección por COVID-19 representa una enfermedad emergente que puede ameritar hospitalización en múltiples pacientes que padecen esta infección. Al igual que en otras partes del mundo, la seguridad de la terapia farmacológica empleada para esta enfermedad permanece desconocida y ante estas circunstancias se propone el análisis de los pacientes que reciben terapia no específica para determinar potenciales interacciones farmacológicas que ocurren dentro de su hospitalización.

Objetivos: Describir la frecuencia asociada a interacciones farmacológicas en pacientes que reciben tratamiento por infección por COVID-19.

Objetivos específicos: Determinar las interacciones farmacológicas más frecuentes asociadas con el tratamiento empleado para infección por COVID-19.

Material y Método: Estudio de encuesta transversal, observacional, retrospectivo, abierto; Se tomará al total de pacientes hospitalizados en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, durante el período del 01 de Abril del 2020 al 30 de junio del 2020, que cumplieran con la definición operacional de enfermedad por COVID-19, la búsqueda de potenciales interacciones farmacológicas se realizó mediante la base de datos de Micromedex.

Implicaciones éticas: Por el tipo de estudio, no se realizarán mediciones ni toma de muestras de algún espécimen, se considera será sin riesgo para los sujetos de estudio.

Palabras clave: Interacción fármaco-fármaco, infección por COVID-19, SARS COV2, hicroxicloroquina, cloroquina, tocilizumab, antibióticos, mortalidad.

2.- Datos de la tesis

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Castañeda
Apellido materno	Martínez
Nombre	Juan Manuel
Teléfono	7441704720
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad de Medicina Interna
No. de cuenta	97382239
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno	Guízar
Apellido materno	García
Nombre	Luis Alberto
DATOS DE LOS COLABORADORES	
Apellido paterno	Noyola
Apellido materno	García
Nombre	Maura Estela
DATOS DE LA TESIS	
Título	<i>Frecuencia de interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados que reciben tratamiento por infección por COVID 19 en HECMN Siglo XXI.</i>
No. de páginas	35
Año	2021
Número de registro	R-2021-3601-043

INTRODUCCIÓN

Definiciones:

COVID-19 o SARS COV2 es un virus que pertenece a la familia Coronaviridae y a la subfamilia betacoronavirus.¹⁶ La enfermedad por COVID 19 tiene como definición operacional según el CONAVE aquella persona que dentro de los últimos 7 días haya presentado al menos 2 de los siguientes síntomas: tos, fiebre o cefalea, acompañado de al menos uno de los siguientes: disnea, mialgias, artralgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis o dolor torácico. ANEXO

El termino de interacción farmacológica, hace referencia a la influencia que puede tener un fármaco sobre otro, esto tiene una influencia sobre el metabolismo de los mismos pudiendo incrementar su eficacia o su toxicidad.² La elección de uno o más fármacos puede ser el objetivo de tratar una misma enfermedad o para tratar una condición diferente a la misma.¹ Las interacciones farmacológicas pueden causar reacciones adversas que son efectos indeseados de los fármacos implementados durante su uso clínico.⁴

Epidemiología:

Respecto a la enfermedad por COVID-19 a nivel mundial se han identificado más de 6 millones de casos confirmados desde los primeros brotes al final del 2019, actualmente se han reportado casos en todos los continentes, excepto Antártica.¹⁷

En México, al día 04 de junio de 2020, se han identificado 105,680 casos confirmados, 46,659 casos sospechosos, 12,545 defunciones, 75,448 casos recuperados y 18,377 casos activos. De manera global, respecto al número de casos, 43.79% pertenecen a mujeres y 56.21% pertenecen a hombres, 34.24% permanecen hospitalizados. De las comorbilidades identificadas en estos pacientes se reporta hipertensión en primer lugar 20.63%, obesidad 20.31%, diabetes 17.19%, tabaquismo 8.22%.¹⁸

Con respecto a las interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados, un estudio británico demostró que, de 3696 pacientes, un total de 15% presento algún

tipo de evento adverso durante su estancia intrahospitalaria de los cuales, un 25% de los casos prolongo su estancia intrahospitalaria.⁵ Algunos otros estudios con diferentes grupos de pacientes encontró interacciones que van del 0-60%. En pacientes hospitalizados representa del 3% al 5% de los errores médicos a nivel intrahospitalario.⁴ En estados unidos se cree que el 10% de los pacientes presentan algún tipo de interacción farmacológica durante su estancia, con implicaciones médicas y económicas importantes.¹ En el caso de nuestra unidad se tiene el precedente de un estudio en el cual se reporta una incidencia del 63% de potenciales interacciones farmacológicas, de los cuales el 33.5% de éstas se clasificaron como mayores, el 53% como moderadas y el 13.5% como menores. ¹⁴

Factores de riesgo:

El padecer múltiples comorbilidades durante la infección predispone a uso de polifarmacia y por lo tanto a interacciones farmacológicas.

Respecto a la infección por COVID-19 en un metaanálisis reciente que incluyo 6 estudios con un total de 1527 pacientes, se encontró una prevalencia de 17.1%, 16.4% y 9.7% para hipertensión, enfermedad cerebrovascular y diabetes mellitus respectivamente. La incidencia fue más alta en pacientes graves o con estancia en unidad de cuidados intensivos.¹⁹ La conclusión de todos estos estudios parece ser que la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19 es importante, y parece existir relación con el desarrollo de enfermedad grave o mortalidad. Otros metaanálisis han reportado los mismos datos, presentándose la hipertensión como la comorbilidad más común.²⁰ Además de las comunes se han reportado otras comorbilidades preexistentes no tan comunes como: infección por virus de la hepatitis B, enfermedad hepática grasa, enfermedad renal crónica, eventos vasculares cerebrales, arritmias, asma. ^{21,22.}

Por otro lado, de manera global para interacciones farmacológicas se incluyen en esta categoría los pacientes geriátricos, especialmente mayores a 62 años, pacientes que reciben polifarmacia por otras razones y pacientes que visitan el servicio de urgencias ya que en algunas ocasiones es imposible conocer de manera certera el número de medicamentos que consumen estos pacientes.⁵ Otros factores que influyen son la edad, la función renal e incluso variaciones genéticas de enzimas

que metabolizan los fármacos.⁶ También se incluyen dentro de los factores de riesgo el medio de absorción, medio de distribución y la eliminación del fármaco.⁷ En el estudio realizado en nuestra unidad se encontraron como factores de riesgo para presentar una potencial interacción farmacológica el ser hombre, con un 20% más de probabilidad en comparación como las mujeres, así como el número de fármacos administrados, con un 9% más de riesgo de probabilidad por cada medicamento que reciba el paciente.¹³

La búsqueda para encontrar un tratamiento efectivo para esta enfermedad se ha convertido en un reto para el sistema de salud. A la fecha actual continuamos sin un tratamiento efectivo, además de las medidas de soporte ya establecidas. Los esfuerzos para encontrar una terapia se han centrado en emplear tratamientos antivirales, uso de AINES, sin embargo, la mayoría de estos medicamentos pueden causar ciertos efectos secundarios o interacciones con los medicamentos que se estén usando al momento de la hospitalización o manejo ambulatorio. El objetivo es revisar el conocimiento actual sobre los tratamientos farmacológicos más usados para el COVID-19, en nuestro medio, prestando atención a las interacciones que estas puedan causar.²⁷

Desafortunadamente seguimos sin encontrar hasta la fecha un tratamiento eficaz para el SARS CoV-2, sin embargo, continuamos empleando ciertos medicamentos antivirales, antiinflamatorios, biológicos, que en algunos estudios han mostrado beneficio para los pacientes, pero es necesario tener presente los efectos adversos e interacciones que estos puedan tener, aunado a la terapia estándar que se emplea en cada paciente hospitalizado.²⁷

Tipos de interacciones:

Las interacciones farmacológicas se dividen en 2 clases, que ayudan a predecir detectar y evitar los efectos asociados a la interacción farmacológica. Estos dos grupos son las interacciones por farmacocinética y las interacciones por farmacodinamia.⁷ De las interacciones en farmacocinética se incluye la influencia reciproca entre la absorción, la distribución entre los diferentes compartimientos, el metabolismo y la eliminación del fármaco. Las causas pueden ser por formación de

complejos, la competencia por los transportadores, las enzimas que metabolizan los fármacos y los transportadores encargados de la expulsión del fármaco, por ejemplo cuando dos fármacos compiten por el metabolismo a partir de la disponibilidad del citocromo.⁵ De las interacciones a nivel de farmacodinamia se incluyen las interacciones que tiene un fármaco sobre otro de manera directa, por ejemplo, cuando utilizas sedantes de diferente categoría farmacológica para potencial la acción de los mismos.²³ Otro tipo de clasificación incluye la severidad, que incluye 4 tipos, aquella que pone en riesgo la vida, aquella que requiere de una intervención medica para prevenir complicaciones graves, aquellas que requieren modificación del tratamiento y aquellas en las cuales no se requiere realizar ninguna modificación.⁷

Las interacciones farmacológicas representan un problema de salud, esto es en su mayoría debido a una falta de asesoría y desconocimiento de las interacciones que representan entre sí los medicamentos, además de que no existe un seguimiento estricto de algunos aspectos de la evolución clínica del paciente con respecto a algunas reacciones que estas podrían presentarse y explicar varios efectos inesperados que ocurren durante el internamiento de un paciente hospitalizado. Como se ha descrito, la interacción farmacológica, lleva a una modificación en la farmacocinética o la farmacodinamia del medicamento debido a la coadministración de un segundo medicamento y esto a su vez, afecta la velocidad con la que se distribuye, cantidad, absorción, inicio de acción y provocando un aumento o disminución de la actividad de uno o ambos fármacos para lo que se han administrado; todo esto puede resultar desde simplemente una ineficacia terapéutica, una reacción adversa o incluso un efecto tóxico, que podría poner en peligro la recuperación y en peores escenarios, la muerte del paciente.^{28 29}

Si bien, no toda interacción es perjudicial, existen aquellas que se busca un efecto de beneficio, un ejemplo es la utilización de bata-lactamicos de tipo penicilinas + probenecid, ya que este último, produce un bloqueo en la secreción tubular de la penicilina, produciendo una duración mayor de su actividad.²⁹

Se debe tener en claro que las interacciones farmacológicas, constituyen un problema clínico importante, que hay de varios tipos e intensidades, por lo que

debemos observar de manera detallada a cada uno de los pacientes que ingresan a las unidades, tener en cuenta su tratamiento estándar y las terapias que vamos a implementar para manejar la infección por SARS CoV-2 que padecen en este momento. Algo importante a mencionar, es que, dependiendo del cuadro clínico del paciente, también depende la cantidad de fármacos empelados, pues un paciente que requiere apoyo mecánico ventilatorio secundario a un SIRA (síndrome de distres respiratorio agudo), necesita el apoyo de medicamentos sedantes, analgésicos de tipo opioide, bloqueadores musculares, anticoagulantes, apoyo vasopresores, antibioticoterapia etc.^{27 29}

Por lo anterior, se considera de vital importancia, realizar este tipo de estudios, que conlleve a determinar la implicación de las interacciones medicamentosas y sus consecuencias clínicas en la salud del paciente, además de mejorar la atención y aumentar la calidad de los servicios. Se pretende encontrar las principales interacciones y las más graves de los pacientes manejados por COVID-19, para poder influir en las decisiones médicas futuras, así evitando mayores complicaciones en los pacientes hospitalizados.²⁹

El conocimiento de las interacciones permite prevenir mayores desenlaces desafortunados en las unidades, así también favorece el uso racional de los medicamentos que se utilizan en la atención de los pacientes, ya que en muchos estudios se ha observado la importancia y el impacto que estas representan en el seguimiento y desenlace de todos los pacientes que se mantienen hospitalizados sin importar la patología o causa por la que estén. Reconocer de manera oportuna y rápida a estos grupos de medicamentos, lleva al personal de salud a tomar otras alternativas terapéuticas que resulten de manera positiva y dejando de lado los potenciales efectos secundarios que podrían llevar de continuar con el tratamiento que tenga un alto riesgo de presentar interacciones entre sí. Dado que gran parte de los pacientes que ingresan a la unidad hospitalaria, presentan una o más comorbilidades y ya presentan una terapéutica establecida, es necesario tener el conocimiento para determinar el manejo correcto para los pacientes que van a ser tratados durante el tiempo que permanezcan hospitalizados y así impactar en su recuperación, días de estancia intrahospitalaria como mortalidad.^{28 29}

Justificación

COVID-19 presenta un problema mundial ya que hasta el momento ha tenido una distribución mundial, a la fecha según la OMS ha confirmado 128, 540, 982 casos, reporta un total de 2, 898, 308 muertes, y 327 territorios afectados.²⁵ COVID-19 se ha transformado en un problema de salud mundial pero también se considera como el desencadenante de una gran crisis socioeconómica y política. La pérdida de la vida asociada a la pandemia ha causado un daño irreversible en la sociedad y en búsqueda de la limitar la expansión de la infección se ha optado por un cierre total de fronteras trayendo como consecuencia una desaceleración económica de más del 50% en algunas regiones.²⁶

En México nos encontramos atendiendo gran cantidad de pacientes, al no tener antecedentes por ser una enfermedad emergente solo se puede deducir el impacto al sistema de salud, basándonos en los países en los que ya se tiene más tiempo tratando con la enfermedad. Con lo anterior que alrededor del 20% de los pacientes que adquieren infección por SARS-CoV-2 requerirán hospitalización y que el 6% ingreso a terapia intensiva con el riesgo de muerte muy elevado, lo cual tiene repercusiones económicas catastróficas por múltiples factores: alta ocupación hospitalaria, con elevados costos en cuanto a insumos e infraestructura (con la que, en este momento, ningún país en el mundo cuenta), las restricciones poblaciones por cuarentena. Dentro de los factores de mal pronóstico conocidos al día de hoy se encuentran la edad mayor a 65 años, padecimientos crónicos: diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, obesidad.

Para la enfermedad por COVI-19 hasta el momento no existen opciones de tratamiento aprobadas por las organizaciones gestoras en el mundo como la FDA (Por sus siglas en Inglés: Food and Drug Administration) sin embargo, múltiples fármacos se encuentran actualmente en estudio como opciones terapéuticas ²⁴. como: Antimaláricos derivados de la quinina (Hidroxiclороquina, cloroquina) Antirretrovirales Inhibidores de la Proteasa del VIH (Lopinavir/Ritonavir), Antivirales “misceláneos” Inhibidores de la polimerasa viral y nucleasas. (Remdesivir) y

Fármacos modificadores de la enfermedad inmunomoduladores inhibidores de IL-6 (Tocilizumab).

Aunque los fármacos pudiesen contribuir a un mejor tratamiento de la enfermedad, a menudo tienen efectos indeseados y dañinos. Esto puede ocurrir en el contexto de interacciones farmacológicas no prevenibles o como errores de prescripción médica. Algunos estudios han encontrado poca asociación entre prescripciones inadecuadas o interacciones farmacológicas y la mortalidad, sin embargo, estos hallazgos son limitados debido al estudio del diseño, así como los criterios utilizados para caracterizar los fármacos y sus efectos en los pacientes.⁸

Los médicos deben tener conocimiento sobre los riesgos y beneficios de la prescripción de antibióticos, sobre la dosis, duración y tratamiento de elección. El uso inapropiado de los antibióticos puede ocasionar efectos adversos no deseados y alto costo asociados a estas complicaciones. Las interacciones farmacológicas pueden causar falla en el tratamiento, lo cual contribuiría a una importante causa de morbi-mortalidad y alto costo en el tratamiento médico.⁹

Dentro de las reacciones adversas que ponen en riesgo la vida se incluye arritmias, hepatotoxicidad, lesión renal aguda, acidosis láctica. Se calcula en este estudio, que el 5% de las interacciones farmacológicas resultaron fatales, haciendo responsable a los efectos adversos farmacológicos, al menos 100,000 muertes en los estados unidos de manera anual.¹⁰ De manera general los pacientes con neumonía tienen múltiples comorbilidades que incluyen diabetes, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica y demencia. Durante la hospitalización además del tratamiento de las comorbilidades, se prescriben otros fármacos como antipiréticos, anticonvulsivos, antibióticos entre otros, lo cual incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas. Muchas consecuencias negativas, como la disminución de la eficacia terapéutica, toxicidad y estancia prolongada puede ser atribuido a estas interacciones.¹¹

El centro médico Nacional siglo XXI es sede de atención COVID-19, es indispensable contar con un proyecto de análisis de datos de los pacientes atendidos en nuestra sede a fin de aportar al conocimiento de esta enfermedad. Al contar con los medicamentos de primera línea aprobados para el tratamiento de

esta enfermedad se considera es un lugar factible para llevar a cabo este tipo de análisis.

Planteamiento del problema:

A la fecha no existe un tratamiento específico aprobado para tratar la enfermedad por COVID-19, sin embargo, se ha aprobado el uso de distintos fármacos que demostraron su eficacia in-vitro y que por lo tanto fueron aprobados para el uso en pacientes dentro de un protocolo de investigación. Reconociendo que no se ha estudiado el margen de seguridad de los distintos medicamentos en uso y que por sí solo las interacciones farmacológicas representan un problema de seguridad a nivel hospitalario, el realizar un estudio que identifique la frecuencia de las interacciones farmacológicas aportará información muy útil sobre la seguridad de estos fármacos a nivel hospitalario.

Pregunta de investigación.

En pacientes hospitalizados en el HECMNSXXI, que se encuentran en tratamiento por infección por SARS-COV-2:

¿Cuál es la frecuencia de interacciones farmacológicas asociadas al tratamiento?

OBJETIVOS

Objetivo Principal

En pacientes hospitalizados en el HECMNSXXI, que se encuentran bajo terapia farmacológica por infección por COVID-19:

- Describir la frecuencia de interacciones farmacológicas.

Objetivos Secundarios:

En pacientes hospitalizados en el HECMNSXXI, que se encuentran bajo terapia farmacológica por infección por SARAS-COV-2:

- Clasificar en cuanto a gravedad las potenciales interacciones farmacológicas con la antibioticoterapia empleada.
- Identificar las potenciales interacciones farmacológicas con repercusión clínica.

- Reconocer las potenciales interacciones farmacológicas más frecuentes en pacientes con infección por COVID-19

HIPÓTESIS.

- No aplicable.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

- a. Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
- b. Por la obtención de la información: Retrolectivo.
- c. Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal
- d. Por el cegamiento en la evaluación de maniobras: Abierto
- e. Se trata de una encuesta transversal analítica.

Población y muestra

- Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años de edad que tienen infección por COVID-19 y que se encuentran hospitalizados en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
- Población accesible: Pacientes mayores de 18 años ingresados al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI con diagnóstico de infección por COVID-19, durante el período del 01 de Abril del 2020 al 30 de Junio del 2020.
- Tamaño de la muestra: Todos los pacientes que cumplan con la definición operacional de Infección por SARAS COV 2 durante el periodo comprendido entre al 01 de Abril del 2020 al 30 de Junio del 2020.
- Lugar de realización del estudio: El presente proyecto se llevará a cabo en sujetos que cumplan con los criterios de inclusión, de la población de pacientes ingresados al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI utilizando la base de datos electrónica Micromedex drug reax 2.0 para la identificación de potenciales interacciones farmacológicas y agrupación de fármacos de acuerdo con la clasificación ATC.

- Población accesible: Se llevará a cabo en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con el apoyo del archivo clínico, para la búsqueda de expedientes clínicos de los pacientes que desarrollaron infección por COVID-19.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

a. Criterios de inclusión:

- I. Sujetos mayores de 18 años de edad que hayan desarrollado infección por COVID-19 durante el periodo comprendido entre al 01 de Abril del 2020 al 30 de Junio del 2020. Cumplir con la definición operacional de enfermedad por COVID-19
- II. Pacientes en tratamiento no específico para COVID-19 en conjunto con otros fármacos.

b. Criterios de exclusión:

- i. Pacientes embarazadas por la limitación del esquema farmacológico inicial relacionado a los efectos de teratogenicidad por los fármacos.
- ii. Pacientes manejados con un solo antibiótico sin otro tipo de fármacos.

c. Criterios de eliminación:

- i. Pacientes con datos incompletos de su expediente clínico.
- ii. Inexistencia de fármaco en la base de datos del analizador de interacciones

VARIABLES.

VARIABLES Y DEFINICION				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	El sexo es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos)	Se clasificará de acuerdo a las características fenotípicas del sujeto	Cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Mediante la presentación de una identificación oficial	Cuantitativa discreta	años
Mortalidad general	El número total de defunciones estimadas en una población total o de determinado sexo y/o edad, dividido por el total en esa población.	Se considerará todos los pacientes que fallezcan durante su estancia intrahospitalaria por cualquier causa.	Cuantitativa discreta	Número de muertes
Número de medicamentos	Cantidad de medicamentos prescritos al paciente.	Se determinará consultando el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Número de medicamentos
Número de interacciones farmacológicas	Potenciales interacciones farmacológicas de antibióticos con otros fármacos.	Se identificarán al ingresar la combinación de fármacos en la base de datos de Micromedex.	Cuantitativa Discreta	Número de interacciones
Gravedad de interacción farmacológica	Categoría de gravedad y relevancia de la interacción que otorga la base de datos de Micromedex.	Se identificarán al ingresar la combinación de fármacos en la base de datos de Micromedex.	Cualitativa Ordinal	Contraindicada a Grave Moderada Leve
Número de enfermedades crónico-degenerativas	Enfermedades de larga duración que se acompaña de deterioro orgánico funcional.	Se determinará consultando el expediente clínico, considerando aquellas que requieran medicación por un periodo mayor a 2 semanas.	Cuantitativa Discreta	Número de enfermedades crónicas que tiene el paciente.
Síntomas asociados a enfermedad por COVID-19	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de enfermedad por SARS-CoV-2 y sirve para determinar su naturaleza	Se refiere a las manifestaciones subjetivas de la enfermedad por SARS-CoV-2, que será recabada mediante interrogatorio directo, indirecto o tomado del expediente clínico	Nominal categórica	1. Fiebre 2. Malestar General 3. Tos húmeda 4. Anorexia 5. Mialgias 6. Disnea 7. Expectoración 8. Odinofagia 9. Diarrea 10. Cefalea 11. Dolor abdominal 12. Vómito

METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

-La técnica de recolección de datos:

Se realizará una encuesta transversal, con revisión de los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se desarrollará una base de datos en el programa Excel, con las variables previamente comentadas.

El procedimiento

Una vez completa la base de datos, se realizará análisis de los datos, mediante el Software (IBM SPSS) de que permita estratificar y determinar prevalencia de la mortalidad en cada uno de los subgrupos.

Análisis estadístico:

Se realizará con el programa IBM-SPSS 18. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión acordes con la naturaleza de la variable en el caso de la estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas con distribución normal, se utilizará media y desviación estándar. Para las variables cuantitativas de distribución no normal se utilizará mediana y rango intercuartilar. Para las variables cualitativas se utilizarán frecuencias y porcentajes. Será considerado con significancia estadística un valor de $p < 0.05$ (una cola)

Implicaciones éticas:

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM

Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

Riesgo de la investigación: Esta investigación por ser de tipo observacional, descriptivo y no se realizarán mediciones ni toma de muestras de algún espécimen, se considera será sin riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y Potenciales Beneficios: los sujetos incluidos, no recibirán ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse una asociación significativa entre las interacciones farmacológicas y la mortalidad, se sentarán las bases para la vigilancia estrecha y modificación de terapéutica empleada en los pacientes que desarrollen neumonía nosocomial.

Confidencialidad: Se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

- 1) La hoja de registro, con los datos obtenidos del expediente clínico, contiene únicamente un número de identificación, sin nombre del participante.
- 2) Ya capturada la información, la base de datos con nombres y direcciones se mantendrá en archivos separados y ocultos para los usuarios, ésta será accesible únicamente para la generación de cuestionarios suplementarios en forma ciega para el usuario.

RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD:

Recursos humanos:

Tutor de la Investigación: 1

- Revisión de la metodología de la investigación
- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadístico y presentación de los resultados.

Alumno: 1

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.
- Elaboración de protocolo
- Selección de la población a estudiar de la Cohorte de pacientes hospitalizados en HECMN Siglo XXI.
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.
- Elaboración de escrito con fines de publicación.

RECURSOS MATERIALES:

Se requerirá de un equipo de cómputo y software (office 2012) mismo que será proporcionado por el alumno de la residencia médica.

Hojas, lápices y bolígrafos; proporcionados por el alumno de la residencia médica.

RECURSOS FÍSICOS:

Se cuenta con un área de trabajo de oficina: Residencia médica de Medicina interna, equipada con internet inalámbrico.

Para la obtención de datos del expediente clínico se cuenta con el área de archivo clínico del HECMN SXXI.

Recursos económicos:

No se requiere de financiamiento adicional, debido a que la obtención de los datos de los expedientes clínicos será del área de archivo clínico del HECMN SXXI, por lo que se tiene acceso sin ningún tipo de costo y se realizará con colaboración del grupo de trabajo de este.

Resultados:

Durante la realización del estudio se incluyeron 242 pacientes, hospitalizados por infección por COVID 19, durante el periodo comprendido entre 01 de abril del 2020 al 30 de junio del 2020, en HE CMN Siglo XXI. Todos ellos fueron admitidos a la unidad de atención COVID 19, de los cuales el 41.9% fueron mujeres y el 58.1% fueron hombres. La edad promedio de hombres fue de 61 años y de mujeres de 65 años. (Tabla1)

MUJERES	104	41.9%
HOMBRES	138	58.1%
Edad promedio	Hombres: 61 años	Mujeres: 65 años

Tabla 1. Distribución por género de los pacientes.

Durante el periodo del estudio, se observaron la administración de 1643 medicamentos, de los cuales la media fue entre 6.7 por paciente. Del total, se encontraron alrededor de 773 interacciones farmacológicas entre todas. (Tabla 2)

Total de medicamentos:	1643
Medicamentos por pacientes:	Media de 6.7
Total de interacciones:	773

Tabla 2. Se observa el total de medicamentos, medicamentos por paciente e interacciones.

Se encontraron mientras se realizaba la recopilación de datos, se detectaron algunos pacientes, los cuales no presentaban ninguna interacción, los cuales fueron 37 (15%), 1 interacción 5 (2%), 2 interacciones (8%), 3 interacciones (5.3%) y mas de 3 interacciones 179 (73.9%), siendo el punto desde no presentar ningún tipo de interacción (0) hasta un máximo de 54 interacciones que presento un paciente. (Tabla 3)

Potenciales interacciones por paciente	(0-54)	%
0	37	15.2
1	5	2.0
2	8	3.3
3	13	5.3
>3	179	73.9

Tabla 3. Numero y porcentaje de interacciones.

Se clasificaron las 773 interacciones farmacológicas, de acuerdo con su gravedad, encontrándose la mayoría de estas en la categoría de menor, con un total de 443 interacciones representando el 57.3%, moderadas siendo 179 representando el 23.1% y graves siendo 151, reasentando 19.5% respectivamente. (Tabla 4)

Frecuencia de acuerdo con severidad	Frecuencia	%
Mayor	151	19.5
Moderada	179	23.1
Menor	443	57.3

Tabla 4. Frecuencia e interacciones según su gravedad.

De las interacciones farmacológicas graves, que vamos a presentar a continuación, se eligieron las 5 más representativas, que constaron el 88.7% del total (134 de 151), siendo la interacción más frecuente cloroquina + claritromicina, esta como se

describe, su principal interacción es provocar un efecto pro arrítmico, que consiste en la prolongación del intervalo QT a nivel de electrocardiograma y favorecer la aparición de arritmias ventriculares. En segundo lugar, se encontró la combinación de cloroquina + lopinavir y ritonavir aumentan las concentraciones plasmáticas de la cloroquina, aumentando así su riesgo proarrítmico. En tercer lugar, se encuentra la combinación de linezolid + buprenorfina, que ambos provocan alteraciones gastrointestinales graves como náusea, vómito y diarreas, así como cefalea holocraneana. Cuarto lugar, se encuentra el fentanilo + buprenorfina, que, al ser medicamentos narcóticos, antagonizan su efecto y provocan disminución de la analgesia en los pacientes. En quinto lugar, queda el uso de claritromicina + amiodarona, que debido a que uno tiene propiedades de retrasar la despolarización de la membrana cardíaca y el otro de prologar el QT, favorecen la aparición de arritmias ventriculares letales. (Tabla 5)

Cloroquina + claritromicina (72)	Proarritmia (↑Intervalo prolongado QT)
Lopinavir y ritonavir + cloroquina (33)	↑Efecto de prolongación del QTc, ↑RAMS TGI y TP
Linezolid + Buprenorfina (19)	↑RAM's/Efecto tóxico de Linezolid: cefalea, diarrea, náuseas y vómitos.
Fentanilo + Buprenorfina = Fentanilo (6)	↓Efecto analgésico Buprenorfina →Fracaso terapéutico
Claritromicina + Amiodarona (4)	Riego de prolongar aún más el intervalo QTc.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas graves en los pacientes con infección por COVID 19.

En orden de frecuencia, se encontraron los siguientes fármacos, como los principales en tener interacciones con ciertos grupos de medicamentos y el efecto adverso encontrado, siendo la insulina glargina la que mayores interacciones se pudieron encontrar en general, seguido por la buprenorfina, cloroquina, enoxaparina, furosemida y Ceftriaxona.

Insulina glargina (101) + Macrólidos + Esteroides + Linezolid + Fluroquinolonas	Disminución del efecto terapéutico de la insulina.
Buprenorfina (90) + Linezolid + Fentalino + Propofol + Midazolam	Aumenta el potencial de eventos tóxicos (cefalea, náusea vómitos) + Síndrome serotoninérgico.
Cloroquina (87) + Macrólidos + Amiodarona + Lopinavir y ritonavir	Aumento de eventos proarrítmicos.
Enoxaparina (33) + ASA + Clopidogrel + Anticoagulantes orales directos + AINES	Incremento en el riesgo de padecer hemorragias o sangrados mayores.
Furosemida (26) + IECAS + Buprenorfina + Propofol	Aumento de efectos tóxicos y sobre la presión arterial (hipotensión)
Ceftriaxona (10) + gluconato de calcio	Precipitación del Ca y reacciones cutáneas.

Tabla 6. Principales fármacos con interacciones en forma general.

Discusión:

Se presenta un estudio descriptivo y retrospectivo, en el cual se obtuvieron los datos de 242 pacientes hospitalizados en la unidad de atención para pacientes con COVID 19, en la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”, en donde se lograron identificar 773 potenciales interacciones farmacológicas, de las cuales 151 eran potencialmente graves que representan el 19.5% de todas las interacciones encontradas en este estudio; sin embargo la gran mayoría de estas se encontraban catalogadas en las de grado menor que representan el 57.3%. Se puede observar claramente, como se repite la frecuencia de interacción entre el uso de cloroquina y lopinavir con ritonavir, con claros efectos proarrítmico como lo es la prolongación del intervalo QTc (> 460 milisegundos) condicionando la aparición de taquiarritmias ventriculares (26). Esto fue así ya que, en los inicios de esta pandemia, fueron los principales fármacos que se estuvieron utilizando, por lo arrojado en los primeros ensayos como una terapia para los pacientes con este tipo de infección. Esto sin lugar a duda, atestigua el riesgo que cursaron los pacientes por las posibles interacciones que se estamos mostrando, sin embargo, aun se desconoce la relevancia clínica real de todas estas ya que faltarían datos mas contundentes si estas intervinieron o no en los desenlaces de los pacientes. Con todo lo demostrado hasta ahora, sonaría prudente realizar una capacitación y un control más estricto por el programa de farmacovigilancia clínica, para brindar el apoyo necesario a todo el personal de salud que esta atendiendo a estos pacientes, así como también programas educativos actuales para los médicos, que son los que tienen contacto más estrecho con el manejo de esta entidad, para tratar de evitar todas estas potenciales interacciones que podrían poner en riesgo la salud e integridad de los pacientes; sugerir buscar alternativas para el objetivo terapéutico que se busca lograr con los pacientes y así poder disminuir los riesgos por los tratamientos empleados y aunque a la fecha actual, muchos de estas terapias ya no se emplean en esta patología, siguen surgiendo otras alternativas, que de igual manera conviene analizarlas y tener en cuenta sus interacciones para favorecer los objetivos terapéuticos de todos los pacientes.

Conclusión:

Se observa una alta frecuencia de interacciones farmacológicas, en los pacientes tratados por infección por COVID 19, en esta unidad hospitalaria. Aun que la gran mayoría estuvieron en la clasificación de menores, se deben tener en cuenta para evitar efectos contraproducentes en los pacientes. Cerca del 70%, de las interacciones graves se relacionan directamente con el uso de cloroquina, aunque no fue posible determinar si esta asociación contribuyo con los desenlaces de los pacientes. Aunque actualmente este medicamento ya no es utilizado para el tratamiento por infección por SARS CoV2, deja en claro lo necesario que es la implementación de estrategias para disminuir el riesgo de las interacciones, con la capacitación de un equipo de farmacovigilancia clínica actualizado y también electrónico y de programas en capacitación para los médicos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mes	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio2021	Agosto 2021
Identificación de Problema		X						
Búsqueda de información		X	X	X	X	X	X	X
Elaboración del Protocolo			X	X	X			
Presentación al comité de investigación				X				
Aprobación del protocolo				X				
Recolección de muestras					X			
Análisis de datos obtenidos					X	X	X	X
Presentación final								X
Envío para publicación								X

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa-Bosch, M., Santos-Ramos, B., Gil-Navarro, M.V. et al. Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. *Int J Clin Pharm* 34, 807–817 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9697-0>
2. Brody, T. (2018). Drug–Drug Interactions. FDA’s Drug Review Process and the Package Label, 255–335. doi:[10.1016/b978-0-12-814647-7.00007-5](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814647-7.00007-5)
3. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. (2005). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(4), 3884-16. doi:[10.1164/rccm.200405-644st](https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644st)
4. Schatz SN, Weber RJ. Adverse Drug Reactions. *CNS/Pharmacy Practice*. PSAP. American College Pharmacy. 2015. <http://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf>.
5. Giuliano, K. K., Baker, D., & Quinn, B. (2018). The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *American Journal of Infection Control*, 46(3), 322–327. doi:[10.1016/j.ajic.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.09.005)
6. Cascorbi, I. (2012). Drug Interactions. *Deutsches Aerzteblatt Online*.doi:[10.3238/arztebl.2012.0546](https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0546)
7. Malki, M. A., & Pearson, E. R. (2019). Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *The Pharmacogenomics Journal*.doi:[10.1038/s41397-019-0122-0](https://doi.org/10.1038/s41397-019-0122-0)
8. Aronson, J. K. (2004). Classifying drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58(4), 343–344. doi:[10.1111/j.1365-2125.2004.02244.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02244.x)
9. Rosas-Carrasco O, et al. Potential DDIs and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011; 63 (6): 564-573
10. Kuşcu, Ferit & Candevir Ulu, Aslihan & Inal, et al.(2018). Potential Drug–Drug Interactions with Antimicrobials in Hospitalized Patients: A Multicenter Point-Prevalence Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 24. [10.12659/MSM.908589](https://doi.org/10.12659/MSM.908589).

11. Granowitz, E. V., & Brown, R. B. (2008). Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. *Critical Care Clinics*, 24(2), 421–442. doi:[10.1016/j.ccc.2007.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.12.011)
12. Noor, S., Ismail, M., & Ali, Z. (2019). Potential drug-drug interactions among pneumonia patients: do these matter in clinical perspectives? *BMC Pharmacology and Toxizology*, 20(1). doi:[10.1186/s40360-019-0325](https://doi.org/10.1186/s40360-019-0325)
13. Manzi, S. F., & Shannon, M. (2005). Drug Interactions—A Review. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 6(2), 93–102. doi:[10.1016/j.cpem.2005.04.006](https://doi.org/10.1016/j.cpem.2005.04.006)
14. Mino LD, Galván PM, Doubova SV, Flores HS, Reyes MH. Estudio farmacoepidemiológico de potenciales interacciones farmacológicas y sus determinantes, en pacientes hospitalizados. *Revista de Investigación Clínica*. 2011; 63 (2): 170-178.
15. Dirección de prestaciones médicas. IMSS. MIPRIN Modelo Institucional para Prevenir y Reducir las Infecciones Nosocomiales. Prevención de Neumonía asociada a ventilación mecánica.
16. Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., ... Mudatsir, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*. doi:[10.1016/j.jiph.2020.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019)
17. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200604-covid-19-sitrep-136.pdf?sfvrsn=fd36550b_2
18. <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
19. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;(0123456789). doi:[10.1007/s00392-020-01626-](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-)
20. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (2020).
21. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*.

- 2020;2600(20):30116. doi:[10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8)
22. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020:1-3. doi:[10.1093/eurheartj/ehaa235](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235)
23. Cascorbi I: Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(33–34): 546–56. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0546
24. Erin K McCreary, PharmD, BCPS, BCIDP, Jason M Pogue, PharmD, BCPS, BCIDP, on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists, COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options, *Open Forum Infectious Diseases*, ofaa105, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
25. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
26. Chakraborty, I., & Maity, P. (2020). COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. *Science of The Total Environment*, 138882. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138882)
27. M. Iglesias et al. / *Rev Esp Cardiol Supl*. 2020;**20(E)**:33-39
28. *BMJ* 2004;329:15–19
29. Gómez Oliván, Leobardo Manuel, & Hernández C., Carlos (2006). Identificación e impacto clínico de las interacciones farmacológicas potenciales en prescripciones médicas del Hospital ISSSTE Pachuca, México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 37(4),30-37, ISSN: 1870-0195

Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Servicio Medicina Interna
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: *“Frecuencia de interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados que reciben tratamiento por infección por SARS-COV-2 en el HECMN SIGLO XXI”*

1. Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito determinar la incidencia y describir las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes con infección por COVID-19 en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades de Centro Médico nacional Siglo XXI.

Con base en el expediente clínico del servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades, donde se le brindó atención, la información contenida en esa atención cumple con las características necesarias y de información que nos permita llevar a cabo éste estudio, por lo que pensamos que usted es un buen candidato para participar en el proyecto.

Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar. Su participación en éste estudio es **completamente voluntaria**. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

1) Previa autorización suya y por parte del archivo clínico de la institución se procederá a recopilar información que nos permita establecer si cumplió con los criterios diagnósticos de Neumonía nosocomial, durante su hospitalización en cualquier servicio del Hospital de Especialidades.

3. Posibles riesgos y molestias: en este estudio no habrá ningún tipo de riesgo para su salud o molestias, ya que no será sometido a alguna intervención, tampoco se le dará algún tratamiento, los exámenes paraclínicos utilizados son los que se han tomado de forma rutinaria durante su atención médica. La información recopilada de su expediente clínico será

tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales ya que no son necesarios para el análisis.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Los resultados obtenidos del estudio servirán para establecer la frecuencia y las características de potenciales interacciones farmacológicas y su posible asociación en la mortalidad. Usted directamente no recibirá ningún beneficio en el momento. Los resultados de este estudio brindarán información relevante para mejorar el manejo de personas como usted y brindará información para elaborar nuevos estudios encaminados a optimizar la atención médica de los pacientes con el diagnóstico de neumonía nosocomial.

5. Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar y hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

6. Privacidad y confidencialidad: la información que recopilemos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, al igual que sus resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Luis Alberto Guizar García, quien es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 56-27-69-00, ext. 21544, en el Servicio de Medicina Interna de este hospital.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

ANEXOS:

A) OFICIO CONAVE DEFINICIÓN OPERACIONAL DE CASO SOSPECHOSO Y CONFIRMADO DE SARS-COV-2



Ciudad de México a 24 MAR 2020

Oficio No. DGE-DG-DVEENT 02595 2020

Asunto: Vigilancia Epidemiológica COVID-19

A los Vicepresidentes de los Comités Estatales de
Vigilancia Epidemiológica
P r e s e n t e

Por instrucciones del Dr. José Luis Alomía Zegarra, en su carácter de Secretario del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) y de acuerdo a lo establecido por el Grupo Técnico Interinstitucional (GTI) del Comité, en su Cuarta Reunión Extraordinaria celebrada el 23 de marzo del presente año, es informo que:

1. La definición operacional para la vigilancia epidemiológica de COVID-19, será a partir de la fecha la siguiente:

Caso sospechoso:

Persona de cualquier edad que en los últimos 7 (siete) días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea*

Acompañadas de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Disnea (dato de gravedad)
- Artralgias
- Mialgias
- Odinofagia / ardor faríngeo
- Rinorrea
- Conjuntivis
- Dolor torácico

Caso confirmado:

Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el INDRÉ.**

* En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea.



Francisco de P. Miranda 157-Plao 4, Col. Lomas de Plateros, Alcaldía Álvaro Obregón, Ciudad de México, 01460 www.gob.mx/salud/

Página 1