



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR No 15**  
**PRADO CHURUBUSCO**



**“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO  
DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA  
A SARS-CoV-2.”**

R-2022-3701-028

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

**RECODER SALAZAR CYTLALLI**  
**Residente de Medicina Familiar**

ASESORES DE TESIS

---

**DRA. MARÍA YOLANDA ROCHA RODRÍGUEZ**

**DR. GONZALO IVAN JULIAN BELLO**

**DRA. LAURA PATRICIA ANGULO CAMARENA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



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.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas  
Tesis Digitales  
Restricción 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 los autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-CoV-2.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

**RECODER SALAZAR CYTLALLI**

RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR

AUTORIZACIONES:

---

**DRA. LIDYA CRISTINA BARRIOS DOMINGUEZ**  
DIRECTORA DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No 15, IMSS.

---

**DRA. NANCY GARCIA CERVANTES**  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 15, IMSS.

---

**DRA. MARÍA YOLANDA ROCHA RODRIGUEZ**  
PROFESOR TITULAR DE RESIDENTES DE MEDICINA FAMILIAR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No15, IMSS.

**ASESORES DE TESIS**

---

**DRA. MARÍA YOLANDA ROCHA RODRÍGUEZ**  
PROFESOR TITULAR DE RESIDENTES DE MEDICINA FAMILIAR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No15, IMSS.

---

**DR. GONZALO IVAN JULIAN BELLO**  
EPIDEMIOLOGO DE LA UMF15

---

**DRA. LAURA PATRICIA ANGULO CAMARENA**  
PSQUIATRA ADSCRITA AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1A  
DR. RODOLFO ANTONIO DE MUCHA MACÍAS

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE  
INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-  
CoV-2.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

**RECODER SALAZAR CYTLALLI**  
RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR

**ASESORES DE TESIS:**

---

**DRA. MARÍA YOLANDA ROCHA RODRÍGUEZ**  
**PROFESOR TITULAR DE RESIDENTES DE MEDICINA FAMILIAR**  
**DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No15, IMSS.**

---

**DR. GONZALO IVAN JULIAN BELLO**  
**EPIDEMIOLOGO DE LA UMF15**

---

**DRA. LAURA PATRICIA ANGULO CAMARENA**  
**PSIQUIATRA ADSCRITA AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1A**  
**DR. RODOLFO ANTONIO DE MUCHA MACÍAS**

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE  
INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-  
CoV-2.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

**RECODER SALAZAR CYTLALLI**  
RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR

A U T O R I Z A C I O N E S :

---

**DR. JAVIER SANTACRUZ VARELA**

**JEFE DE LA SUBDIVISION DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**

---

**DR. ISAIAS HERNANDEZ TORRES**

**COORDINADOR DE DOCENCIA DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**

---

**DR. GEOVANI LOPEZ ORTIZ**

**COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3701**.  
H GRAL ZONA NUM 1-A

Registro COFEPRIS **17 CI 09 014 056**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 018 2018100**

FECHA **Viernes, 22 de abril de 2022**

**M.E. ROCHA RODRIGUEZ MARIA YOLANDA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS- CoV-2**, 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-2022-3701-028

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

**Dra. MARIA DE LOURDES GONZALEZ HERNANDEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3701

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco a mis tutores por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su conocimiento, la paciencia y el haberme guiado para la elaboración de este estudio, al Dr Julian Bello, la Dra. Rocha y la Dra. Angulo Camarena.

Mi gratitud a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme desarrollarme y formarme como médico especialista, así como a los diferentes docentes que me brindaron sus conocimientos. Gracias a la Dra. Nancy García por su paciencia y brindar sus conocimientos.

Gracias a mis padres y nana que siempre han estado conmigo, el apoyo incondicional el cual fue el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, estableció en mí las bases de responsabilidad, amor al prójimo y deseos de superación.

Agradezco a mi hermano a quien admiro y amo, gracias por tu cariño y por permitirme tener el cariño de Fer, a quien quiero con todo mi corazón.

Andrés tu apoyo y cariño son detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, mis ganas de buscar lo mejor para los dos, este logro en gran medida es gracias a ti, sin tu apoyo no lo hubiera logrado, tu amor para mi es invaluable.

Agradezco a mis compañeras y amigas: Mary, Viri, Karlita, Mariana por los buenos momentos que hemos compartido, su apoyo intervino de manera indirecta a la realización de este proyecto, gracias a Silvia por estar conmigo en las tristezas, alegrías y por su gran apoyo. En especial agradezco a Jacqui por estar siempre para mí a lo largo de esta especialidad, en las rotaciones, guardias, tareas de la vida diaria y de su colaboración para que esta tesis fuera posible. Agradezco a Dios el haberlas puesto en mi camino.

<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	
Apellido paterno	Recoder
Apellido materno	Salazar
Nombre	Cytlalli
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina Familiar
No de cuenta	30226395-0
<b>Datos del asesor</b>	
Apellido paterno	Rocha
Apellido materno	Rodríguez
Nombre	María Yolanda
Apellido paterno	Julian
Apellido materno	Bello
Nombre	Gonzalo Ivan
Apellido paterno	Angulo
Apellido materno	Camarena
Nombre	Laura Patricia
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	
Título	“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-CoV-2.”
No de páginas	95
Año	2022

## ÍNDICE:

I.	RESUMEN.....	10
II.	MARCO TEÓRICO.....	12
III.	JUSTIFICACIÓN.....	41
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
V.	OBJETIVOS.....	44
VI.	HIPÓTESIS.....	45
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	45
VIII.	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	46
IX.	ASPECTOS ESTADÍSTICOS.....	47
X.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	48
XI.	VARIABLES DE ESTUDIO.....	49
XII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52
XIII.	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN.....	53
XIV.	CONTROL DE SESGOS DE INFORMACIÓN.....	54
XV.	CONTROL DE SESGOS DE SELECCIÓN.....	54
XVI.	CONTROL DE SESGOS DE ANÁLISIS.....	54
XVII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	55
XVIII.	RECURSOS.....	61
XIX.	RECURSOS ECONÓMICOS.....	62
XX.	FACTIBILIDAD.....	62
XXI.	DIFUSIÓN.....	62
XXII.	TRASCENDENCIA.....	62
XXIII.	RESULTADOS.....	63
XXIV.	DISCUSIÓN.....	78
XXV.	PROPUESTAS.....	81
XXVI.	CONCLUSIONES.....	82
XXVII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	83
XXVIII.	ANEXOS.....	84

## I. RESUMEN:

### TÍTULO:

### **“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-CoV-2”**

Autores: Recoder Salazar Cytllali<sup>1</sup>, Rocha Rodríguez María Yolanda<sup>2</sup>, Julián Bello Gonzalo Ivan<sup>3</sup>, Angulo Camarena Laura Patricia<sup>4</sup>.

1. Médico residente de 2do año de medicina familiar. UMF 15, Prado Churubusco.
2. Maestra en Ciencias de la Salud, adscrito a la UMF 15. Prado Churubusco.
3. Especialista en epidemiología, adscrito a la UMF 15. Prado Churubusco.
4. Especialista en Psiquiatría, adscrito al HGZ 1-A Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías.

**Introducción:** El COVID-19 severo está asociado a un aumento del nivel plasmático de mediadores inflamatorios, estudios observaron que después de un tratamiento con antidepresivos hubo asociación con niveles plasmáticos reducidos de mediadores inflamatorios.

**Objetivo:** Analizar a los pacientes bajo tratamiento de antidepresivo, durante el periodo de enero a septiembre del año 2021 revisándose el estado clínico que presentaron con diagnóstico de COVID 19.

### **Material y métodos:**

Estudio Cohorte Retrospectivo implementado en la UMF No 15, a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID 19 de enero a septiembre año 2021, mediante revisión del expediente y plataforma de SINOLAVE para determinar la asociación entre el uso de antidepresivos y desarrollo de Infección respiratoria aguda y letalidad en pacientes con COVID 19.

### **Resultados:**

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de infección respiratoria aguda grave son: DM2 IC 95% (0.98-2.67),  $p=0.056$ . Obesidad IC 95% (1.13-3.19),  $p=0.01$ . La asociación entre factores de riesgo y letalidad son: DM2 IC 95% (3.30-35.80),  $p=0.001$ . HAS IC 95% (1.76-17.44),  $p=0.001$ .

El objetivo general de este estudio fue analizar la asociación que existe entre el uso de medicamentos antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a SARS-CoV2. A pesar de ello, al analizar los resultados, no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** Esta investigación aportó información sobre la asociación entre factores de riesgo como el tabaquismo y la obesidad. Detectando que estos incrementan el riesgo de desarrollar infección respiratoria aguda grave; también se identificó que la hipertensión arterial y diabetes incrementan el riesgo de fallecer. Es necesario implementar estrategias para establecer metas de tratamiento y reducción de peso en los pacientes.

## SUMMARY

### “ASSOCIATION BETWEEN THE USE OF ANTIDEPRESSANTS WITH THE DEVELOPMENT OF SERIOUS ACUTE RESPIRATORY INFECTION AND LETHALITY SECONDARY TO SARS-CoV-2”

Authors: Recoder Salazar Cytllalli<sup>1</sup>, Rocha Rodríguez María Yolanda<sup>2</sup>, Julián Bello Gonzalo Ivan<sup>3</sup>, Angulo Camarena Laura Patricia<sup>4</sup>.

1. Resident doctor of 2nd year of family medicine. UMF 15, Prado Churubusco.

2. Master in Health Sciences, attached to UMF 15. Prado Churubusco.

3. Specialist in epidemiology, attached to the UMF 15. Prado Churubusco.

4. Specialist in Psychiatry, attached to HGZ 1-A Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías.

**Introduction:** Severe COVID-19 is associated with an increase in the plasma level of inflammatory mediators, studies observed that after treatment with antidepressants there was an association with reduced plasma levels of inflammatory mediators.

**Objective:** To analyze the patients under antidepressant treatment, during the period from January to September 2021, reviewing the clinical status they presented with a diagnosis of Covid 19.

**Material and methods:** Retrospective Cohort Study implemented at UMF No 15, to patients over 18 years of age diagnosed with COVID 19 from January to September 2021, through review of the SINOLAVE file and platform to determine the association between the use of antidepressants and the development of respiratory infection acute and lethality in patients with COVID 19.

**Results:** The main risk factors for the development of severe acute respiratory infection are: DM2 95% CI (0.98-2.67),  $p=0.056$ . Obesity CI 95% (1.13-3.19),  $p=0.01$ . The association between risk factors and lethality are: DM2 CI 95% (3.30-35.80),  $p=0.001$ . SAH 95% CI (1.76-17.44),  $p=0.001$ .

The general objective of this study was to analyze the association between the use of antidepressant medications with the development of severe acute respiratory infection and lethality secondary to SARS-CoV2. Despite this, when analyzing the results, no statistically significant association was found.

#### **Conclusions:**

This research provided information on the association between risk factors such as smoking and obesity. Detecting that these increase the risk of developing serious respiratory infection water; it was also identified that high blood pressure and diabetes increase the risk of dying. It is necessary to implement strategies to establish goals for treatment and weight reduction in patients.

## II. MARCO TEÓRICO

### 1. Antecedentes.

En la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei ubicada en China, en diciembre del año 2019, se convirtió en el foco de atención mundial debido a un brote de una enfermedad respiratoria febril debido a un coronavirus nCoV 2019. Posteriormente, el 7 de enero de 2020 se logró aislar el virus de un paciente y se realizó la secuenciación del genoma del 2019-nCoV, la cual se puso a disposición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 12 de enero de 2020<sup>1</sup>, Posteriormente el Comité Internacional de Taxonomía de Virus le denominó como el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2). El 30 de enero de 2020, la OMS declaró este brote viral como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Más tarde, el 11 de febrero de 2020, la OMS denominó esta enfermedad como enfermedad por coronavirus 2019 COVID-19 y, posteriormente, el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró al COVID-19 como una pandemia mundial ya que la infección viral del SARS-CoV-2 se ha propagado rápidamente en un número creciente de países.<sup>2</sup>

### 2. Estructura y mecanismo de acción del SARS- CoV-2.

El genoma del SARS-CoV-2 contiene ARN monocatenario de sentido positivo encapsulado dentro de una envoltura de membrana con un diámetro promedio de 75 a 150 nm.

La envoltura está cubierta con picos de glicoproteína que le dan a los coronavirus su apariencia de corona. El genoma del SARS-CoV-2 tiene una longitud de 30 K nucleótidos, existen cuatro proteínas estructurales principales que están codificadas en el genoma viral del SARS-CoV-2, la glicoproteína de superficie de pico (S), proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E) y proteína de nucleocápside (N).<sup>2</sup> Figura 1. También tiene tres proteínas accesorias: proteasa similar a la papaína (PLpro) y proteasa similar a la quimiotripsina 3 (3CLpro), las cuales son responsables de la escisión del polipéptido viral en unidades funcionales; y la ARN

polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que es fundamental para la replicación y transcripción viral.<sup>3</sup>

La vía de transmisión del SARS CoV2 se establece mediante gotas de secreciones respiratorias o microgotas en aerosol, la infección inicia en el tracto respiratorio superior, dando lugar a la activación de la respuesta innata y a la resolución de la infección en los pacientes asintomáticos. La fijación del virus SARS Cov2 a la célula huésped se da mediante la unión de la sub unidad 1 de la proteína S del virus a las proteínas de membrana ECA2 y a la glicoproteína CD147 de la célula, esta fijación dará como resultado un fortalecimiento con la acción de la proteína M del coronavirus. La replicación de COVID-19 requiere de una célula huésped y de la unión del virus al receptor mediante la endostosis, desensamblaje del virus, traducción de la poliproteína a la replicasa, formación del complejo replicación transcripción del RNA, transcripción del RNA mensajero subgenómico, traducción de las proteínas estructurales del virus, ensamblaje de la nucleocápside y maduración del virión y transporte del aparato de Golgi. La glicoproteína de pico en la superficie del COVID-19 se une a la proteína receptora de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ubicada en la membrana plasmática de la célula huésped la cual ayudará a su invasión. Después de la endocitosis mediada por receptor del virus en las células del hospedador, este libera el genoma viral ARN positivo, y el uso del ribosoma del hospedador se traduce en poliproteínas virales. Las proteinasas virales 3CL pro y PL pro escinden las poliproteínas virales en proteínas efectoras. A su vez, la ARN polimerasa dependiente de ARN sintetiza una plantilla de ARN de cadena negativa de longitud completa que se utiliza para producir más ARN genómico viral. Luego, el genoma viral se sintetiza por replicación genómica y cuatro proteínas virales estructurales esenciales (N, S, M, y E) se producen por transcripción y luego por traducción. La proteína N se une al ARN genómico, mientras que las proteínas S, M y E se integran en la membrana del retículo endoplásmico (RE) formando ERGIC: compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi. La nucleocápside ensamblada con ARN retorcido helicoidalmente se encapsula en la luz del RE, el ERGIC transporta la progenie viral

hacia la membrana plasmática de la célula huésped y, finalmente, el virus se libera por exocitosis.<sup>2</sup>

Cabe señalar que cuando el virus ingresa a la célula, dará lugar a la activación del sistema inmunológico y síndrome de tormenta de citocinas mediante la presentación del antígeno a las células presentadoras de antígeno (APC), como las células dendríticas y los macrófagos. Esto conducirá a la activación de las inmunidades humorales y celulares del cuerpo, que están mediadas por células B y T específicas del virus. La presentación de antígenos ocurre a través de complejos principales de histocompatibilidad, antígeno leucocitario humano, presentes en la superficie de APC y reconocidos por linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos de virus. El SARS-CoV-2 depende principalmente de las moléculas de MHC I. Estudios han demostrado que diferentes genotipos de HLA pueden ser responsables de las diferencias en la susceptibilidad del huésped al virus y, por lo tanto, de la gravedad de la enfermedad.

Una vez que se activan las células T CD4 +, provocan la liberación de citocinas y quimiocina. Si es continuo y persistente conduce al desarrollo del síndrome de tormenta de citocinas.

La lesión pulmonar aguda, incluida su forma grave de SDRA, es una consecuencia común del síndrome de tormenta de citocinas. Se ha demostrado que esto ocurre en pacientes con infección por SARS-CoV-2 con el desarrollo de lesión pulmonar difusa, inflamación y acumulación de líquido, que en última instancia puede conducir a la muerte.

La IL-6 juega un papel importante en el síndrome de tormenta de citocinas al tener efectos tanto antiinflamatorios como proinflamatorios. La IL-6 se une a sus receptores transmembrana, lo que da como resultado la activación de la respuesta inflamatoria que potencialmente conduce a una tormenta de citocinas. Se ha observado que los niveles de IL-6 son aproximadamente 2,9 veces más altos en pacientes con enfermedad complicada, principalmente aquellos que requieren ingreso en la UCI, en comparación con aquellos con enfermedad leve, con niveles más altos asociados a una mayor incidencia de muerte.<sup>4</sup>

### 3. Epidemiología.

De acuerdo al Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) las estimaciones de muertes por COVID-19 que se registran al 31 de diciembre de 2020 corresponden a 1.9 millones y se estima que durante 2021 se registrarán 3.6 millones de muertes más, lo que arroja un total de 5.5 millones de muertes por la pandemia en 2 años.

Para México, se estima que a final de 2021 se habrán acumulado 301,191 muertes por COVID-19, de ellas 149,057 fueron reportadas en 2020 y se espera que en 2021 se reportarán 152,134. Es decir, un poco más de 2 mil defunciones en 12 meses de 2021 en comparación con los 9 meses de epidemia en 2020. IHME estima 32,000 muertes adicionales del 13 de septiembre del año 2020 al 1 de enero del año 2021.<sup>5</sup> Actualmente, el Trastorno Depresivo Mayor es uno de los principales contribuyentes a los años vividos con discapacidad en el mundo. En México, se ha estimado que la prevalencia a lo largo de la vida de cualquier trastorno afectivo alcanza el 9.2% de la población. Se encuentra dentro de las cinco principales causas de discapacidad a nivel nacional, resalta la transición epidemiológica rápida de México. El objetivo principal del tratamiento antidepresivo, cualquiera que sea su modalidad, es lograr la remisión total de los síntomas y permitir la recuperación de la funcionalidad de los pacientes.<sup>6</sup>

Se realizó un análisis secundario de los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) de 2006, 2012, 2018-19 y 100k. Se utilizó datos de 143 874 adultos de 20 años o más (Ensanut 2006: 45 241; Ensanut 2012: 46 277; Ensanut 2018-19: 43 070; y Ensanut 100k: 9 286). El objetivo fue explorar la prevalencia de síntomas depresivos y la cobertura de detección y tratamiento de depresión, su evolución en el tiempo y los factores sociodemográficos asociados, utilizando datos de las Ensanut 2006, 2012, 2018-19 y 100k. La prevalencia de síntomas depresivos en cada ronda de la Ensanut fue de 15.4, 13.7, 13.6 y 15.0%, respectivamente.<sup>7</sup> Ensanut 2018-2019 reportó prevalencia de síntomas depresivos de 8.8% para hombres y 17.6 para mujeres, la prevalencia fue más alta en adultos de mediana edad con un 18.3% y de adultos jóvenes de 9.5% el reporte de prevalencia del IMSS

fue de 13.3%. Se observa mayor cobertura de tratamiento entre las mujeres (RM=2.2; IC95%: 1.81-2.58 Ensanut 2006; RM=2.6; IC95%: 2.20-3.20 Ensanut 2012; RM=2.5; IC95%: 2.20-3.20 Ensanut 100k) y participantes en zonas urbanas (RM=1.4, IC95%: 1.16-1.68 Ensanut 2006; RM=1.7; IC95%: 1.18-2.35 Ensanut 100k).

Respecto a la cobertura de tratamiento, ésta fue mayor para las mujeres en comparación con los hombres, se observó mayor nivel de tratamiento en participantes viviendo en México y zonas urbanas.<sup>7</sup>

### 3.1 Definiciones operacionales para la vigilancia epidemiológica de enfermedad respiratoria viral.

Se define como caso sospechoso a toda aquella persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, polipnea, anosmia, disgeusia o conjuntivitis.<sup>8</sup>

Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave, se define a toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico o desaturación.<sup>8</sup>

Caso confirmado es toda aquella persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.<sup>8</sup>

Definición de segundo episodio por COVID-19: Es toda aquella Persona con resultado positivo a SARS-CoV-2, que después de un periodo  $\geq 45$  días de haber presentado la primera infección, inicie con sintomatología y el resultado de la prueba en este segundo episodio, sea positivo a SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Defunción con diagnóstico confirmado por laboratorio: Toda aquella persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, que haya sido confirmado por laboratorio a través de prueba de PCR-RT por laboratorios

reconocidos por el InDRE o por prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2 evaluada por el InDRE. <sup>8</sup>

Defunción confirmada por asociación clínica epidemiológica: Aquella persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, con resultado de muestra rechazada, no amplificada, no adecuada, no recibida o sin toma de muestra y que haya tenido contacto con un caso confirmado por laboratorio a PCR-RT o a una prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2, durante los últimos 14 días previos a la fecha de inicio de síntomas y que el caso confirmado al cual se encuentra asociado.<sup>8</sup>

#### 4. Pruebas Diagnósticas.

El diagnóstico se basa en la presencia de secuencias específicas del RNA de SARS-CoV-2. El protocolo que se usa para la detección del virus en nuestro país, está autorizado por la OMS, y recomendado por la Organización Panamericana de la Salud. <sup>9</sup>

En México el método fue validado por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE). La prueba diagnóstica identifica secuencias presentes en el genoma de SARS-CoV-2 mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). <sup>9</sup>

Se inicia con el proceso de amplificación, el cual consiste en la producción de fragmentos de DNA que pueden ser detectados al momento que se sintetizan. Debido a que la amplificación de la zona seleccionada es delimitada por pequeñas moléculas con la secuencia complementaria al DNA que se desea analizar, la reacción es específica solo para dicha región. Para llevar a cabo el PCR de estas muestras es necesario que el RNA total sea convertido a ADN, por lo que es necesario una reacción previa conocida como retro transcripción, en la que el ARN sirve como molde para sintetizar en el tubo de ensaye las correspondientes moléculas de ADN complementario. A partir de ADN complementario se puede hacer la reacción de PCR. Un juego completo para tener resultados confirmatorios positivos o negativos incluye la detección de dos regiones diferentes del virus y una

de humano. Se considera positiva si hay señal para las tres reacciones, mientras que una muestra es negativa solo si no existió amplificación de ninguna región viral. Esta prueba diagnóstica es altamente sensible pudiendo detectar hasta cinco copias de ARN viral, pero tiene la desventaja de un alto costo y que toma seis horas en dar el resultado.<sup>9</sup>

Hoy en día también se utilizan pruebas rápidas a través de muestras respiratorias de exudado nasofaríngeo, las cuales pueden detectar proteínas del virus. Estos test se basan en una inmunocromatografía en papel, en el cual están las proteínas del virus para detectar anticuerpos específicos para descubrir las proteínas del virus. La dirección General de Epidemiología Instituto de Diagnóstico y Referencia epidemiológicos InDRe, a través de la Secretaría de Salud ha publicado un listado de pruebas de antígeno útiles para SARS-CoV-2 durante la contingencia en México: SGTi-fleX COVID 19 y Flu A/B Ag DUO, InstaView COVID19 Antigen, Covisure SARS-CoV-2 Test de antígeno, Sofia 2 FLU + SARS Antigen FIA, FlowFlex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test. CLINITEST RAPID COVID-19 Antigen Test, SARS-CoV-2 Antigen Assay Kit, Panbio COVID -19, Ag, Rapid Test Device, ECOTEST COVID 19 Antegen Rapid Test Deviced, 2019-n-CoV Antigen Test Kit, COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette, Cer Test SARS-CoV-2 Ag Test, Gene FinderCOVID-19 Ag Rapid Test, SARS-CoV-2 Antigen Test Kit, SARS-cOv-2 Rapid Antigen Test, STANDAR Q COVID-19 Ag Test, Panbio COVID 19 Ag RAPID Test Deviced, Sofia SARS Antigen FIA.<sup>10</sup>

## 5. Vacunación.

En México existen ocho vacunas disponibles, de las cuales siete se usan en la estrategia operativa de la Política nacional de vacunación contra la COVID-19, y se ejecuta una estrategia concurrente de vacunación de diversos grupos prioritarios. (Tabla 2)<sup>11</sup>

## 6. Manifestaciones clínicas.

El tipo de gravedad está dividido en:

Leve: Los pacientes cumplen con la definición de caso COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia, los signos y síntomas que más frecuente se presentan son fiebre, tos, fatiga, anorexia, dificultad para respirar, anosmia, mareo y agitación.

Moderada: La forma de presentación es con signos clínicos de neumonía como fiebre, tos, disnea, respiración rápida, pero sin signos de neumonía grave, saturación de oxígeno mayor a 90 por ciento.<sup>12</sup>

Grave: Neumonía Grave en el que el paciente presenta datos clínicos de neumonía como fiebre, tos, disnea, respiración rápida más uno de las siguientes manifestaciones clínicas: frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave, saturación de oxígeno a 90 por ciento.

Crítico: Síndrome de Dificultad respiratoria aguda se inicia en el plazo de una semana, posterior a un evento clínico identificado como neumonía o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.<sup>12</sup>

Las imágenes torácicas como la radiografía, Tomografía o ecografía pueden mostrar opacidades bilaterales por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar.

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) leve: 200 a 300 mmHg de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (con Presión positiva al final de la espiración (PEEP) o Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de 5 cmH<sub>2</sub>O o más).<sup>12</sup>

SIRA moderado: 100 a 200 mmHg de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O o más)

Enfermedad crítica: Sepsis, crítica: Disfunción orgánica aguda potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección presunta o probada. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental, respiración difícil o rápida, baja saturación de oxígeno, reducción de la diuresis, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, moteado de la piel, pruebas de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato elevado e hiperbilirrubinemia.

Enfermedad crítica: Choque séptico. Hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requieren vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) de 65mmHg o más y un nivel de lactato sérico de más de 2 mmol/litro.<sup>12</sup>

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad crítica. Entre los pacientes sintomáticos, la mediana del período de incubación es de aproximadamente 4 a 5 días y el 97,5% presenta síntomas dentro de los 11,5 días posteriores a la infección. Los síntomas pueden incluir fiebre, tos, dolor de garganta, malestar y mialgias.<sup>13</sup>

Algunos pacientes presentan síntomas gastrointestinales, como anorexia, náuseas y diarrea. Se han notificado anosmia y ageusia hasta en un 68% de los pacientes y son más frecuentes en mujeres que en hombres. En algunas series de pacientes hospitalizados, la dificultad para respirar se desarrolló una mediana de 5 a 8 días después del inicio de los síntomas iniciales; su aparición sugiere un empeoramiento de la enfermedad.<sup>13</sup>

## 6.1 Manifestaciones pulmonares.

El compromiso respiratorio debido a COVID-19 es producido por una lesión del pulmón mediada por citocinas. La insuficiencia respiratoria generalmente tiene un inicio tardío, que ocurre aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas. La presencia de disnea es predictiva de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>14</sup>

Dentro de las manifestaciones de vías respiratorias se ha observado que la tos seca es un síntoma común en la infección por COVID-19, se encuentra presente hasta en el 68% de los pacientes. El dolor de garganta y la producción de esputo representan menos del 5%.

Existe evidencia de una mayor incidencia de tromboembolismo en pacientes con COVID-19 y una asociación entre niveles elevados de dímero D y mortalidad.

SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 para ingresar a las células, por lo que las terapias dirigidas a este receptor pueden servir como una posible opción de tratamiento.<sup>14</sup>

## 6.2 Manifestaciones cardiovasculares.

Los síntomas de presentación en el paciente se pueden manifestar desde dolor torácico leve con fracción de eyección conservada hasta colapso cardiovascular profundo. La ecocardiografía puede mostrar una anomalía regional del movimiento de la pared o hipocinesia global con o sin derrame pericárdico. El electrocardiograma inicial puede mostrar complejos QRS de bajo voltaje en las derivaciones de las extremidades, elevaciones del segmento ST en las derivaciones I, II, aVL, V2-V6 y elevación de PR y depresiones del ST en aVR.<sup>14</sup>

Los mecanismos propuestos de lesión cardíaca en pacientes con COVID-19 incluyen sobreexpresión de ACE2 en pacientes con enfermedad cardiovascular crónica, tormenta de citocinas desencadenada por una respuesta desequilibrada de las células auxiliares tipo 1 y 2, hipoxemia que da como resultado daño miocárdico, rotura de placa, vasoespasmo coronario, o lesión vascular directa. Puede haber una interacción compleja entre la desregulación inmunológica acelerada de las citocinas y las células T y las condiciones cardiovasculares o metabólicas relacionadas subyacentes. La inflamación sistémica inducida por el virus también puede promover la rotura de la placa coronaria y tener un efecto procoagulante que requiere la intensificación de la terapia médica ACE2. El receptor funcional de COVID-19 se expresa en el miocardio por lo que llega a causar una lesión cardíaca aguda y niveles elevados de troponina I cardíaca de alta sensibilidad. Otras manifestaciones cardíacas incluyen infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca fulminante y arritmias.<sup>14</sup>

Hasta el 7% de las muertes en pacientes con COVID-19 se han atribuido a lesión miocárdica, por lo que actualmente se está investigando si el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona altera la infección por COVID-19 al regular al alza la ECA2.<sup>14</sup>

### 6.3 Manifestaciones hepatobiliares.

Hasta el 51% de los pacientes con COVID-19 tienen una función hepática anormal al ingreso en exámenes paraclínicos, se observan enzimas hepáticas, niveles de bilirrubina y lactato deshidrogenasa elevadas.<sup>13</sup>

Nuevos informes sugieren que la disfunción hepática en pacientes con COVID-19 puede estar relacionada con el daño de los colangiocitos que recubren el epitelio biliar, secundario a la mayor expresión de los receptores ACE2 en esas células. Se ha observado que los pacientes con hígado graso metabólico preexistente tienen una probabilidad aproximadamente 6 veces mayor de padecer una enfermedad grave en presencia de obesidad coexistente.<sup>14</sup>

### 6.4 Manifestaciones gastrointestinales.

Los síntomas notificados con mayor frecuencia son la pérdida de apetito y la diarrea y con menos frecuencia vómitos y dolor abdominal. El virus COVID-19 ingresa al tejido epitelial entérico a través de la ECA 2 y la proteasa transmembrana, serina 2.<sup>14</sup>

### 6.5 Manifestaciones renales.

La incidencia de lesión renal aguda en el momento de la presentación es de aproximadamente el 15% con una alta tasa de mortalidad del 60-90%.<sup>5</sup>

### 6.6 Manifestaciones neurológicas.

Hasta un 36,4% de los pacientes tienen síntomas neurológicos, se observan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave.<sup>14</sup>

El virus tiene una afinidad muy particular por las neuronas de la médula oblongada, donde se encuentran los centros que controlan la dinámica respiratoria.

El virus infecta a la célula utilizando los receptores de la ACE 2 detectados en células gliales y neuronas, diseminándose a través del torrente sanguíneo y por la lámina cribosa etmoidal.

Las vías de infección son: Por invasión directa del SNC, por vía hematógena, por vía linfática, por diseminación transináptica retrógrada a través del bulbo olfatorio o a través de mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares que envían señales al tracto solitario, aunado a los mecanismos inflamatorios y a la hipoxia de los pacientes. Las manifestaciones de SNC que se presentan con mayor frecuencia son: cefalea, mareos, somnolencia, anosmia y ageusia, incluso EVC como complicación de la tormenta de citocinas y otros como su primera manifestación clínica. Estudios de neuroimagen han demostrado eventos vasculares isquémicos, trombosis, lesiones desmielinizantes, edema cerebral, siendo escasas las autopsias realizadas en las cuales han identificado edema cerebral, degeneración de la microglía y neuronal.<sup>15</sup>

Los signos del tracto corticoespinal que se pueden presentar son: aumento de los reflejos tendinosos profundos, clonus del tobillo y reflejos plantares extensores bilaterales.<sup>14</sup>

### 6.7 Manifestaciones musculocutáneas.

Las manifestaciones clínicas que se pueden presentar son: erupción eritematosa, urticaria generalizada y vesículas parecidas a la varicela.<sup>14</sup>

La mialgia es un síntoma de presentación común en la infección por COVID-19, y el 36% de los pacientes desarrollan dolor muscular durante su enfermedad.

### 6.8 Manifestaciones hematológicas.

La linfopenia es un hallazgo de laboratorio frecuente, está presente en un tercio de los pacientes. La hemoglobina parece no verse afectada en su mayor parte por la infección por COVID-19.<sup>14</sup>

## 6.9 Manifestaciones psiquiátricas.

En el Sistema nervioso central, los monocitos infectados por virus pueden propagar la neuroinflamación, dando como resultado los síntomas neuropsiquiátricos al liberar citocinas inflamatorias y promoviendo la activación microglial.

Las células mieloides periféricas son infectadas por SARS-CoV-2 y posteriormente pueden ser reclutadas o transmigradas al Sistema nervioso central en condiciones que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, como la inflamación o el estrés psicológico. Por lo tanto, se ha especulado que en el transcurso del tiempo durante el cual las células inmunes infectadas con SARS-CoV-2 puedan servir como una fuente potencial de neuroinflamación.<sup>16</sup>

Se ha establecido el neurotropismo del SARS-CoV-2, con impactos potencialmente significativos en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, lo que lleva al agravamiento de manifestaciones psicóticas o trastornos del estado de ánimo. También se han observado otros síntomas neuropsiquiátricos agudos en pacientes infectados con CoV-2-SARS, en particular, trastorno de estrés postraumático, catatonia, ideación suicida, convulsiones, complicaciones cerebrovasculares, encefalopatía, encefalitis, trastornos neuromusculares, anosmia, ageusia, dolor de cabeza, trastornos del sueño.<sup>17</sup>

Existe la preocupación de cómo el COVID-19 afectará la salud mental global. Ya que ha habido un aumento de los trastornos mentales comunes como la depresión y la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático (trastorno de estrés postraumático). La incidencia de depresión y ansiedad en poblaciones donde existe el distanciamiento físico puede verse afectada.<sup>18</sup>

Los efectos sociales a mediano y largo plazo del COVID-19 pueden afectar a las personas con diagnóstico de psicosis o con riesgo de trastorno psicótico. Ya que el aislamiento social, el desempleo, la falta de vivienda, la violencia doméstica y el empeoramiento de la salud física pueden afectar especialmente a las personas con psicosis dada su vulnerabilidad a los determinantes sociales de la salud.<sup>18</sup>

## 7 Factores pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Se realizó una revisión sistemática en el que se incluyeron 207 estudios con un total de 75, 607 pacientes, se incluyeron factores pronósticos y estudios de modelos de evaluación de riesgos. Se objetivó una alta certeza de la evidencia en 35 factores de valor pronóstico para el desenlace de mortalidad<sup>19</sup>:

Factores demográficos: edad, sexo masculino, tabaquismo activo.

Comorbilidad: Enfermedad cerebrovascular, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Enfermedad renal crónica, Enfermedad cardiovascular, Arritmia cardiaca, Hipertensión arterial, Diabetes, Demencia, Obesidad, cáncer, dislipidemia.

Examen físico: insuficiencia respiratoria, hipotensión, hipoxemia, taquicardia, disnea, anorexia, taquipnea.

Pruebas de laboratorio en sangre: procalcitonina elevada, marcadores de lesión miocárdica, leucocitosis, lactato elevado, plaquetas elevadas, dímero-D elevado, LDH elevada, PCR elevada, linfopenia, AST elevada, hipoalbuminemia, creatinina elevada.

Otros factores: puntuación SOFA > 2.<sup>19</sup>

Se realizó otro estudio en España, se determinó que los factores que predijeron la mortalidad por COVID-19 con un nivel de evidencia alto fueron: la edad (OR 1,8; IC95% 1,54-2,10), el tabaco (OR 1,57; IC95% 1,19-2,07), la enfermedad cerebrovascular (OR 2,85; IC95% 2,02-4,01), la EPOC (OR 2,43; IC95% 1,88-3,14), la enfermedad renal crónica (OR 2,27; IC95% 1,69-3,05), las arritmias cardíacas (OR 2,13; IC95% 1,72-2,65), la hipertensión arterial (OR 2,02; IC95% 1,71-2,38), la diabetes (OR 1,84; IC95% 1,61-2,1), la demencia (OR 1,54; IC95% 1,31-1,81), un IMC>25-30 (OR 1,41; IC95% 1,15-1,74), el cáncer (OR 1,35; IC95% 1,17-1,55), la disnea (OR 3,45; IC95% 2,72-4,38) y un recuento bajo de plaquetas (OR 5,43; IC95% 2,55-11,56). En cuanto a la progresión a enfermedad grave, los factores relacionados con un nivel de evidencia alto fueron: la edad (OR 1,63; IC95% 1,47-1,80), el sexo (OR 1,53; IC95% 1,4-1,67), las comorbilidades (OR 3,16; IC95% 2,71-3,68), EPOC (OR 2,7; IC95% 2,14-3,4), la diabetes (OR 2,51; IC95% 2,2-2,87), un

IMC>25-30 (OR 3,47; IC95% 2,37-5,89), el aumento de troponinas (OR 10; IC95% 6,84-14,62), un recuento de leucocitos alto (OR 4,67; IC95% 3,17-6,88) y una proteína C reactiva alta (OR 4,5; IC95% 3,1-6,23).<sup>20</sup>

Según los resultados reportados por la revisión sistemática, los factores que presentaron una mayor asociación al riesgo de mortalidad fueron: insuficiencia respiratoria (OR 21,2; IC 95% 4,9 a 91,3; RA 20,3%; IC 95% 13,4 a 22,4%), procalcitonina elevada (OR 12,4; IC 95% 7,2 a 21,5; RA 32,3%, IC 95% 25,0 a 38,1%) y marcadores de lesión miocárdica (OR 10,9; IC 95% 5,4 a 22,0; RA 16,9%, IC 95% 13,4 a 19,0%).<sup>19</sup>

## 8 Antidepresivos.

La Guía de práctica clínica IMSS-161-09 sugiere iniciar como manejo en el primer nivel de atención con antidepresivo ISRS (Inhibidor de la recaptura de serotonina) para el tratamiento del trastorno depresivo en el Adulto.<sup>21</sup>

Las pautas nacionales e internacionales recomiendan actualmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con depresión mayor. Se encuentran disponibles otros inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas, por ejemplo, reboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. La venlafaxina y duloxetina, se clasifican como inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN).

La mirtazapina, bloquea los adrenoreceptores  $\alpha$  2 en los cuerpos celulares y terminales de la noradrenalina, lo que facilita la liberación de noradrenalina. También antagoniza los receptores 5-HT 2A y 5-HT 2C lo que hace que aumente la liberación de noradrenalina y dopamina en las regiones corticales. <sup>21</sup>

El mecanismo de acción de los antidepresivos, está dado mediante dos mecanismos, en la sinapsis, impidiendo la recaptación y manteniendo más neurotransmisores disponibles en el espacio intersináptico, e induciendo su destrucción en el interior del citoplasma con lo cual aumenta la cantidad de estos que se libera desde la terminal pre sináptica. <sup>21</sup>

La única área del cerebro en la cual los receptores beta-1 disminuyen en número por la administración continuada de todos los antidepresivos es la amígdala, en los núcleos basolateral y lateral. En dichos núcleos la magnitud de la reducción de beta-1 adrenerreceptores es igual o mayor que la reducción producida en cualquier otra región cerebral.<sup>22</sup>

Otra acción crónica de los antidepresivos, esta mediada por el aumento de la respuesta a la estimulación alfa adrenérgica, serotoninérgica y noradrenérgica y, en menor medida, dopaminérgica. Los sistemas de receptores noradrenérgicos, alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos postsinápticos presentan una baja sensibilidad en los pacientes depresivos mientras que los receptores noradrenérgicos y alfa-2 presinápticos presentan una sensibilidad normal.<sup>21</sup>

La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento antidepresivo tienen acción sobre el sistema monoaminérgico, dando como resultado final, la regulación de alguno de los siguientes neurotransmisores: serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA). El incremento de la disponibilidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica permite la regulación a la baja de los receptores postsinápticos, así como su desensibilización, y estos cambios adaptativos en los receptores resultan en alteraciones en la expresión de determinados genes, incluidos factores neurotróficos como el BDNF y por ende permiten la sinaptogénesis.<sup>21</sup>

Dichos medicamentos, poseen acciones farmacológicas secundarias a través de su acción sobre distintos receptores, lo cual se ve reflejado de manera clínica tanto en efectos terapéuticos como en efectos adversos en la Tabla 1.<sup>21</sup>

### 8.1 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

El mecanismo de acción es la inhibición del transportador de serotonina (SERT), que en condiciones normales reintroduce la serotonina sináptica a la neurona para ser reciclada. De esta manera, actúa en receptores postsinápticos y en autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>. Actualmente los inhibidores de la Recaptura de Serotonina que se encuentran disponibles son: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina,

Citalopram y escitalopram, los cuales comparten el mecanismo de bloqueo en SERT, aunque difieren en su acción secundaria sobre otros receptores, otorgándoles discretas diferencias en sus efectos clínicos terapéuticos y secundarios.<sup>21</sup>

Los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina, están indicados como acción antidepresiva y acción ansiolítica, tienen buena absorción, son liposolubles, tienen una semivida de eliminación de 10 a 20 horas, el metabolismo esta dado por citocromos hepáticos CYP, dentro de los efectos adversos se encuentra el insomnio, ansiedad, irritabilidad, disfunción eréctil, anorgasmia, náuseas, diarrea y vómitos, otorgan un mejor perfil de seguridad para los pacientes y una monitorización más sencilla que los antidepresivos clásicos, sus principal ventaja es que tienen mayor selectividad receptorial y por lo tanto menor modulación de otros sistemas de neurotransmisión como los sistemas colinérgicos, histaminérgicos o noradrenérgicos, menor cardiotoxicidad, menor alteración del umbral convulsivo, mayor rango terapéutico y menor riesgo de interacciones graves.<sup>23</sup>

La disfunción sexual es frecuente. <sup>23,24</sup> esto se debe a los efectos agonistas sobre los receptores 5HT2 y a un bloqueo sobre receptores colinérgicos y efectos inhibitorios sobre el óxido nítrico sintetasa, lo que genera incluso mayor disfunción eréctil y fallas en la lubricación vaginal.<sup>24</sup>

Se puede ver afectada cualquiera de las fases de la respuesta sexual: disminuir el deseo, interferir en la excitación, impedir o retrasar el orgasmo, tanto en hombres como en mujeres.

Los ISRS que generan mayor grado de afectación de la función sexual son sertralina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina y fluoxetina. En Uruguay se ha descrito que la tasa de abandono por esta causa es de 42% en hombres y 15% en mujeres. <sup>23</sup>

En España, Castilla-La Mancha, se realizó un estudio observacional longitudinal multicéntrico y prospectivo, tras 6 meses del inicio del tratamiento antidepresivo, el 46,9% (IC 95%: 36,5-57,3) mostró un cumplimiento inadecuado mediante el método de recuento de comprimidos, la distribución de los efectos adversos manifestados por los participantes según la Clasificación Internacional de Atención Primaria de

WONCA correspondiente a disfunción sexual correspondió al 5.2% proporción de cada efecto secundario respecto al total de los mismos.<sup>25</sup>

Se ha demostrado que los ISRS alteran varios aspectos de las células inmunitarias. No solo con la proliferación, sino también con la secreción de citocinas y la viabilidad de los linfocitos se ve afectada cuando se exponen a los ISRS. Se ha demostrado que los Inhibidores de la Recaptura de Serotonina inducen la apoptosis en los linfocitos. No solo afectan la función de los linfocitos sanos, sino que también parecen capaces de reducir la viabilidad de varios cánceres en las células inmunes.<sup>26</sup>

Se realizó un estudio en el que Cuarenta y un pacientes que cumplieron el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed. (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor (TDM. Sus edades oscilaron entre los 9 y los 18, los pacientes fueron tratados con fluoxetina durante 8 semanas. Las concentraciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$ , interleucina (IL) -6 e IL-1 $\beta$  se midieron mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) antes y después del tratamiento con fluoxetina. La respuesta clínica se midió con varias escalas, incluida la Escala de calificación de depresión infantil revisada (CDRS-R), el Inventario de depresión de Beck (BDI) y la Prueba de detección de trastornos emocionales relacionados con la ansiedad infantil (SCARED). Se determinó que la tasa de respuesta global fue del 56%. El tratamiento con antidepresivos redujo significativamente los niveles de TNF- $\alpha$  (  $p = 0,037$ ), sin cambios significativos en los niveles de IL-6 e IL-1 $\beta$ . Las tres citocinas proinflamatorias fueron significativamente ( $p < 0.05$ ) más altas en pacientes refractarios a ISRS que en pacientes que responden a ISRS.<sup>27</sup>

## 8.2 Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN).

El mecanismo de acción se ve reflejado al bloquear el transportador de noradrenalina (NAT), razón por la cual son conocidos como antidepresivos duales. Esto no sólo incrementa las concentraciones sinápticas de 5-HT y NA, sino que

también aumenta las concentraciones de DA a nivel de corteza prefrontal, ya que en esta región la DA es recapturada por el NAT, y no por el transportador de dopamina (DAT) Los IRSN disponibles en la actualidad son venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran.<sup>28</sup>

Se absorbe bien por vía oral y tiene una vida media relativamente de alrededor 5 horas. Se metaboliza en hígado y se le conoce un metabolito activo. su toxicidad se parece a la de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Las náuseas son el problema más importante durante las primeras 2 semanas de tratamiento; ocurren aumentos leves dosis dependientes en la tensión arterial con dosis altas. Cuando el fármaco se interrumpe bruscamente, a menudo aparecen síntomas de abstinencia caracterizados por irritabilidad, ansiedad y náuseas.<sup>28</sup>

### 8.3 Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND).

Este tipo de antidepresivos ejercen su acción a través de la inhibición del transportador de noradrenalina y Transportador de dopamina, lo que incrementa las concentraciones sinápticas de Noradrenalina y Dopamina. Su acción sobre DA le otorga propiedades antidepresivas activantes o estimulantes, mientras que al no actuar directamente sobre 5-HT carece de efectos adversos relacionados como la disfunción sexual. El único fármaco disponible de este grupo es el bupropión o anfebutamona, el cual puede provocar convulsiones en el 0,4% de los pacientes que reciben dosis > 150 mg 3 veces al día, el riesgo aumenta en aquellos que tienen bulimia . El bupropión no tiene efectos adversos sobre la actividad sexual y la interacción con los fármacos que se administran simultáneamente es pequeña, aunque inhibe la enzima hepática CYP2D6. La agitación, que es frecuente, se atenúa considerablemente al utilizar la formulación de liberación sostenida o de liberación ampliada.<sup>29</sup>

#### 8.4 Inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina.

Bloquean el transportador de Noradrenalina, provocando mayor disponibilidad sináptica de NA general, y de DA a nivel de corteza prefrontal. Estos fármacos son la reboxetina y la atomoxetina.

Durante la etapa posterior a la comercialización ha habido reportes no fatales de sobredosis agudas y crónicas de atomoxetina sola.<sup>29</sup>

#### 8.5 Agonistas de melatonina.

El mecanismo de acción, se basa en el agonismo de receptores de melatonina 1 y 2 (MT1 y MT2). Adicionalmente, la agomelatina es un antagonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, agregando propiedades antidepresivas.

La agomelatina tiene menos efectos adversos que la mayoría de los antidepresivos y no causa sedación diurna, insomnio, aumento de peso o disfunción sexual. No es adictivo y no causa síntomas de abstinencia. Puede causar dolor de cabeza, náuseas, y diarrea. También puede aumentar los niveles de enzimas hepáticas, y estos niveles deben medirse antes de iniciar el tratamiento y cada 6 semanas a partir de entonces.<sup>28</sup>

#### 8.6 Antagonistas alfa-2.

El mecanismo de acción de este grupo de antidepresivos es el bloqueo de autorreceptores y heterorreceptores  $\alpha_2$  noradrenérgicos. Los principales representantes de este grupo farmacológico son la mirtazapina y mianserina.<sup>3</sup>

## 8.7 Inhibidores de recaptura de serotonina y antagonistas serotoninérgicos.

Bloquea el transportador de serotonina, aumentando la disponibilidad de 5-HT en la hendidura sináptica. Sin embargo, también actúa como antagonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, lo cual le otorga otro mecanismo antidepresivo.

## 8.8 Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).

Existen 2 subtipos de MAO (A y B), los cuales metabolizan distintos sustratos. La enzima MAO-A metaboliza 5-HT, NA, DA y tiramina, por lo que, al inhibir su acción, aumentan sus concentraciones disponibles.<sup>30</sup>

## 8.9 Antidepresivos tricíclicos (ATC).

Bloquean la recaptura de serotonina y noradrenalina y tienen acciones farmacológicas de relevancia sobre receptores H<sub>1</sub> histaminérgicos,  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenérgicos y canales de sodio sensibles a voltaje, lo que ocasiona efectos secundarios frecuentes y en ocasiones poco tolerados.

Efectos anticolinérgicos: Los efectos anticolinérgicos más comunes son la sequedad bucal, constipación, retención urinaria, visión borrosa y taquicardia.<sup>30</sup>

Efectos cardiovasculares: La mayoría de los agentes tricíclicos tienen efectos cardiovasculares, incluyendo la hipotensión ortostática y retrasos en la conducción. La hipotensión ortostática constituye el efecto colateral de mayor riesgo en los pacientes ancianos y en aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, y no necesariamente depende de la dosis de administración, pudiendo aparecer en el inicio del tratamiento.<sup>29</sup>

Sobredosis: la mayor complicación de la sobredosis de los agentes tricíclicos está constituida por la hipotensión, las arritmias cardíacas y convulsiones. En los pacientes ancianos la actividad anticolinérgica puede llevar a la presencia de un

trastorno confusional. En algunos casos la sobredosis anticolinérgica puede manifestarse a través de agitación, arritmias supraventriculares, alucinaciones, hipertensión severa y crisis convulsivas. En un grado extremo, el delirium anticolinérgico con dilatación pupilar, sequedad de mucosas y taquicardia puede constituirse en una emergencia médica severa.<sup>29</sup>

## 8.10 Antidepresivos multimodales.

Estos fármacos ejercen su efecto antidepresivo a través de una combinación de múltiples mecanismos de acción: inhibición de SERT, DAT y NET, agonismo de receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B/D</sub> antagonismo de 5-HT<sub>7</sub> y 5-HT<sub>3</sub> Entre ellos, se encuentra la vortioxetina, la cual además de su efecto antidepresivo, mejora los síntomas cognitivos del Trastorno Depresivo Mayor con un perfil más tolerable de efectos adverso.<sup>31</sup>

## 8.11 Interacción farmacológica de fármacos utilizados para COVID 19 y antidepresivos.

La probabilidad de interacción fármaco-fármaco entre los fármacos psiquiátricos y los fármacos utilizados para tratar el COVID-19 puede ser motivo de preocupación. Ya que algunos fármacos psiquiátricos se metabolizan a través del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, su metabolismo hepático y su capacidad para alterar la actividad del citocromo P450 pueden provocar interacciones farmacocinéticas cuando se utilizan con medicamentos en el tratamiento con COVID-19.<sup>32</sup>

Se puede encontrar fatiga y confusión en el 23% y el 9%, respectivamente, de los pacientes con COVID-19, su frecuencia no representa un motivo de alarma, sin embargo, cuando se asocian con el uso de fármacos psicotrópicos sedantes, puede haber un motivo de preocupación en los pacientes de salud mental. Debido al riesgo

de potencializar la sedación, el impacto en el uso de antidepresivos es relevante, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas o en combinaciones de estos medicamentos: antidepresivos sedantes (agomelatina, tricíclicos, especialmente aquellos con efectos antihistamínicos fuertes: doxistamina, mianserina y mirtazapina, trazodona, esketamina)

El impacto de la sedación también puede mitigarse cuando los fármacos se utilizan como monoterapia y en dosis estándar. Por ejemplo, la mirtazapina parece ser un tratamiento potencialmente prometedor para la disnea crónica.<sup>32</sup>

El uso concomitante de ISRS con medicamentos antivirales y / o cloroquina / hidroxicloroquina aumenta el riesgo de hipoglucemia.

## 8.12 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser utilizados para pacientes que presenten diagnósticos como: trastorno depresivo mayor, ansiedad y algunos otros trastornos psiquiátricos. Todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son metabolizados por las enzimas del citocromo P450.

La fluoxetina es uno de los ISRS más prescritos. La máxima cantidad de N-desmetilación de fluoxetina está mediada por CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La fluoxetina y su metabolito activo inhiben CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2.

La fluoxetina y sus metabolitos aumentan el área bajo la curva de ritonavir hasta en un 19% mediante la inhibición de CYP2D6 y CYP3A4 sin cambios significativos en otros parámetros cinéticos de ritonavir.<sup>32</sup>

La paroxetina es metabolizada principalmente por CYP2D6 y CYP3A4 y parcialmente por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A5. Su unión a proteínas es del 95% y puede inhibir la enzima, En el estudio realizado por Manon, et al. estudio, 26 participantes sanos recibieron paroxetina (20 mg / d) y fosamprenavir / ritonavir (700 mg / 100 mg dos veces al día) durante 10 días. Encontraron que los niveles de

paroxetina disminuyeron en un promedio del 55% en comparación con cuando se usó sola debido al desplazamiento de la unión a proteínas.<sup>31</sup>

Se recomienda que los pacientes que toman medicamentos que aumentan el riesgo de prolongación del QTc y tienen COVID-19 se sometan a mediciones de potasio y monitorización del ECG con regularidad. Con respecto a los antidepresivos, una actualización reciente sobre la prolongación del QTc, identifico al citalopram y al escitalopram como el fármaco que presenta el mayor riesgo de prolongación del QTc. Por esta razón, el tratamiento hacia citalopram y escitalopram en una situación de pandemia de SARS-CoV-2, por razones de tolerancia e interacciones mínimas con CYP450, puede parecer cuestionable, especialmente en las poblaciones de riesgo mencionadas anteriormente.<sup>32</sup>

El citalopram y el enantiómero S de escitalopram son metabolizados por CYP3A4, CYP2C19 y CYP2D6. Ambos tienen un efecto inhibitor débil sobre CYP2D6. El ritonavir inhibe el CYP 3A4, pero la interacción con el citalopram y su enantiómero S activo no es clínicamente significativa.

Los medicamentos como citalopram / escitalopram y cloroquina / hidroxiclороquina pueden causar prolongación del intervalo QTc). La probabilidad de esta complicación puede agravarse en presencia de otros factores de riesgo, como vejez, enfermedad cardíaca, alteraciones electrolíticas como hipopotasemia y hipomagnesemia y bradicardia. Si no existe una medicina alternativa, la coadministración de estos fármacos debe realizarse con el seguimiento de los síntomas clínicos del paciente y el electrocardiograma (ECG).<sup>31</sup>

CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19 están involucrados en el metabolismo de la sertralina.

La sertralina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se coadministra con agentes que tienen efectos sobre la glucosa en sangre como la cloroquina / hidroxiclороquina.

Los ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina) y los ISRS (venlafaxina) pueden causar miocardiopatía y prolongación del QTc.

Los ISRS pueden causar hipoglucemia debido al aumento de la sensibilidad a la insulina, la interacción con sulfonilureas en su metabolismo y una disminución de la gluconeogénesis.<sup>32</sup>

### 8.13 Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) se utilizan para tratar trastornos depresivos, trastornos de ansiedad y trastorno de ansiedad social.

La venlafaxina puede causar arritmia asociada con la prolongación del QTc en pacientes que usan medicamentos que prolongan los intervalos QT como cloroquina e hidroxicloroquina, que aquellos que tienen enfermedad cardíaca preexistente, en mujeres o en aquellos que presenten algún desequilibrio hidroelectrolítico.

La duloxetina es metabolizada por CYP1A2 y CYP2D6. Tiene un efecto inhibitorio moderado sobre CYP2D6. A pesar del efecto inhibitorio sobre CYP2D6 y CYP1A2 inducido por ritonavir, se permite el uso concomitante de duloxetina con ritonavir.

#### Moduladores de serotonina

La trazodona se usa para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo, su metabolismo está mediado por CYP3A4 y CYP2D6.

La concentración plasmática máxima de trazodona aumenta significativamente en un 34% en el uso concomitante con ritonavir. La vida media de eliminación de trazodona se prolongó un 22% y el aclaramiento oral disminuyó un 52% con ritonavir. La somnolencia, el letargo y el deterioro del rendimiento también aumentaron en la coadministración con ritonavir, también tres sujetos experimentaron náuseas, mareos e hipotensión.<sup>32</sup>

#### 8.14 Modulador de norepinefrina-serotonina.

La mirtazapina es metabolizada por CYP1A2, CYP3A4 y CYP2D6 y lopinavir potenciado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A4. No se han informado interacciones clínicamente significativas entre mirtazapina y lopinavir potenciado con ritonavir.

#### 8.15 Inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina.

El bupropión se clasifica como un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina y se usa para tratar la depresión mayor y otros trastornos del estado de ánimo, es metabolizado por la isoenzima CYP2B6 a hidroxibupropión, los inductores de CYP2B6 como ritonavir pueden disminuir su concentración.<sup>32</sup>

#### 8.16 Antidepresivos tricíclicos.

Se metabolizan a través de las isoenzimas CYP hepáticas, principalmente CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 y CYP1C19. Dado que los inhibidores de proteasa como ritonavir pueden inhibir CYP2D6 y CYP3A4, la concentración sérica de los antidepresivos tricíclicos puede aumentar.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden ser utilizados en la depresión resistente. No se ha informado de interacción entre los IMAO y la hidroxicloroquina, pero varios artículos informaron el efecto hipoglucémico de los Inhibidores de la monoaminoxidasa.<sup>31</sup>

## 9. Asociación entre anti depresivos y COVID 19.

Ante la ausencia actual de un tratamiento eficaz para COVID 19, se necesita de manera urgente la búsqueda de un tratamiento eficaz para los pacientes con COVID-19 entre todos los medicamentos disponibles. Tanto el COVID-19 como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) se caracterizan por una respuesta inflamatoria y, para el COVID-19, la carga viral se asocia con el empeoramiento de los síntomas. “La evidencia actual sugiere que el COVID-19 severo está asociado con un aumento del nivel plasmático de mediadores inflamatorios, incluidas citocinas y quimiocinas como interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), proteína quimio atrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1 $\alpha$ ), proteína C reactiva, ferritina y dímeros D”. Un metaanálisis reciente, realizado en individuos con trastorno depresivo mayor después de un tratamiento con antidepresivos, que incluyen principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), respalda que, en general, los antidepresivos pueden estar asociados con niveles plasmáticos reducidos de 4 de los 16 mediadores inflamatorios probados, incluida la IL-10, TNF- $\alpha$  y CCL-2, que están asociados con la gravedad de COVID-19, así como IL-6, que está altamente correlacionada con la mortalidad por enfermedad.<sup>33</sup>

Se realizó una cohorte retrospectiva multicéntrica observacional en los Hospitales de Gran Paris, a pacientes que estaban hospitalizados por Covid 19, recibieron un antidepresivo, 48hrs del ingreso hospitalario, se encontró una asociación entre uso de antidepresivos y reducción de muerte o intubación, HR 0.56 IC del 95% (0.43-0.73) se mantuvo significativo en múltiples análisis de sensibilidad.

Estudios recientes informan que las alteraciones de las vías sintéticas de la serotonina y la dopamina podrían estar involucradas en la fisiopatología de la infección por COVID-19. La posible participación de estos neurotransmisores es traducida por un vínculo significativo entre ACE-2 y DOPA descarboxilasa (una enzima principal de las vías sintéticas de la dopamina y la serotonina que cataliza la biosíntesis de dopamina a partir de L-3,4-dihidroxifenilalanina y serotonina de L -

5-hidroxitriptófano). Se ha observado que una expresión defectuosa de ACE-2 inducida por SARS-CoV-2 podría ir acompañada de una disfunción de DOPA descarboxilasa, con los consiguientes niveles de neurotransmisores potencialmente alterados en pacientes con COVID-19. Sin embargo, se necesitan más trabajos de investigación experimental para evaluar esta hipótesis.<sup>34</sup>

Se ha identificado que varios antidepresivos pueden inhibir la actividad de la esfingomielinasa ácida, lo que puede prevenir la infección de las células epiteliales con SARS-CoV-2, y que los inhibidores de la recaptura de serotonina como la fluoxetina pueden ejercer efectos antivirales in vitro sobre el SARS-CoV-2. Se observó una asociación significativa entre el uso de antidepresivos y reducción de riesgo de intubación o muerte.<sup>35</sup>

En el estudio realizado por Cold Harbor Spring Laboratory, se evidencia que la fluoxetina posee un efecto inhibitorio en la replicación viral del SARS-CoV2 a dosis de 0.8µg/ml, explicando que la misma posee cierto efecto de supresión en la tormenta de citoquinas.<sup>35</sup>

Se cree que las distribuciones tisulares de los receptores del hospedador son generalmente consistentes con los tropismos de los virus. La entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped humanas está mediada principalmente por un receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa en el epitelio de las vías respiratorias humanas, el parénquima pulmonar, el endotelio vascular, las células renales y las células pequeñas células del intestino.<sup>35</sup>

En Washington se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó fluvoxamina con placebo en pacientes ambulatorios adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2 en el que se asoció la influencia de fluvoxamina, al ser un inhibidor de la recaptación de serotonina con alta afinidad por el S1R, ya que reduce aspectos de la respuesta inflamatoria durante la sepsis a través de la vía S1R-IRE1. Además, un beneficio potencial de la fluvoxamina incluye efectos antivirales directos a través de sus propiedades lisosomotrópicas, modulación del efecto de los efectos de IRE1 sobre la autofagia, e inhibición de la activación plaquetaria por ISRS. Se observó que los pacientes tratados con

fluvoxamina, en comparación con placebo, tenían una menor probabilidad de deterioro clínico durante 15 días. El estudio incluyó a 152 adultos no hospitalizados (edad promedio: 46 años; 72% de sexo femenino) con infección confirmada por SARS-CoV-2 y síntomas leves de COVID-19 que comenzaron dentro de los 7 días y saturación de oxígeno de 92% o más. En este estudio de pacientes adultos ambulatorios con COVID-19 sintomático, los pacientes tratados con fluvoxamina, en comparación con placebo, tuvieron una menor probabilidad de deterioro clínico durante 15 días. Sin embargo, el estudio está limitado por un tamaño de muestra pequeño y una duración de seguimiento corta, y la determinación de la eficacia clínica requeriría ensayos aleatorios más grandes con medidas de resultado más definitivas.<sup>36</sup>

### III. JUSTIFICACIÓN:

El COVID 19 representa hoy en día un problema de Salud Pública, la magnitud de la epidemia en Asia sobrepasó los 100 000 casos, con una letalidad de 2,3 %, ello permitió comenzar a describir el comportamiento clínico-epidemiológico y abrió el debate para buscar alternativas de tratamiento y contención de la enfermedad. Un mes más tarde, en febrero, se reportaba la aparición de casos en Europa, Estados Unidos y algunos países de América Latina lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud declarar el estado de pandemia el 11 de marzo. En la misma fecha Cuba reporta los primeros casos positivos. en el plano internacional, la Secretaria de Salud de México informó que, para las 24 horas previas al 22 de septiembre del año 2021, se registraron 545 mil 201 contagios y siete mil 797 muertes por COVID 19, sumando un global acumulado de 229 millones 373 mil 963 contagios y cuatro millones 705 mil 111 muertes. A nivel mundial se estima que para el año 2021 exista 3.6 millones de muertes por COVID 19.

La aparición inesperada de enfermedad por coronavirus proyecta un problema para la salud pública mundial. Hoy en día no se cuenta con una terapéutica específica para tratar la infección, lo que pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar herramientas para detener la pandemia actual.

Hoy en día se han realizado varios estudios sobre la asociación de fármacos antidepressivos con SARS-CoV-2, con respuesta favorable en cuanto a la clínica de los pacientes, sin embargo, ha habido limitaciones, por lo tanto, se hace necesario hacer estudios de gran alcance, que proporcionen soporte científico, se debe valorar y analizar todas las evidencias para lograr retrasar la transmisión y optimizar las medidas de apoyo.

Se producen diariamente publicaciones sobre experiencias regionales en el manejo de la enfermedad, teorías sobre su fisiopatología o reflexiones sobre su impacto actual y futuro. Sin embargo, no existe un campo de la investigación científica que esté volcado al estudio de la asociación entre el uso de antidepressivos con COVID-

19 en México, se han realizado en Europa y Estado Unidos, abriendo un panorama a la investigación.

La investigación que se plantea, resulta plausible a nivel biológico en el propósito de lograr encontrar una asociación positiva entre el empleo de fármacos antidepresivos y una mejoría en el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Además, los fármacos antidepresivos tienen adecuada tolerabilidad y perfil de seguridad. De resultar positiva dicha asociación, el aprendizaje sobre los efectos inmunomoduladores de los antidepresivos nos permitirá probarlos en otros padecimientos de fisiopatología similar.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Hoy en día nos enfrentamos ante un problema de Salud Pública, la actual enfermedad del nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19), es una enfermedad infecciosa vírica, afecta la salud mental y la calidad de vida de las personas. En la actualidad, no existe una estrategia terapéutica eficaz para el manejo de esta enfermedad. Por lo tanto, en ausencia de un tratamiento curativo, es una necesidad urgente identificar medicamentos seguros, efectivos y disponibles a nivel mundial para reducir la morbilidad y las muertes por COVID-19. Estudios recientes han identificado una asociación entre fármacos antidepresivos que potencialmente pueden reutilizarse para COVID-19 y que actualmente se están probando en ensayos clínicos. Por lo que en el presente estudio se plantea dilucidar:

¿Cuál es la asociación entre el uso de antidepresivos con desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a SARSCOV 2?

## V. OBJETIVOS:

Objetivo General: Determinar la asociación que existe entre el uso de medicamentos antidepresivos con desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a SARSCOV 2.

Objetivos Específicos: Describir a la población de estudio por su situación sociodemográfica como Género, edad y ocupación, y sus comorbilidades como tabaquismo, obesidad, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus en los Derechohabientes de la UMF 15.

## VI. HIPÓTESIS:

Basado en los propósitos de este estudio se plantearon las siguientes hipótesis:

Hipótesis Nula (H0)

El uso de medicamentos antidepresivos no disminuirá el riesgo de desarrollar infección respiratoria grave y la letalidad por SARS CoV2.

Hipótesis Alterna (H1)

El uso de medicamentos antidepresivos disminuirá el riesgo de desarrollar infección respiratoria grave y la letalidad por SARS CoV2.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS:

Estudio de cohorte de tipo retrospectivo.

Tipo de estudio: Clínico.

Esta propuesta de investigación se clasifica como un Estudio Retrospectivo Observacional.

## VIII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Población, lugar y tiempo:

Se consideró a los pacientes que pertenezcan a la Unidad de Medicina Familiar No 15 diagnosticados con SARS COV2.

Un caso confirmado de COVID -19, se definió por una cadena de la polimerasa (PCR) positiva para SARS COV 2 en exudado nasofaríngeo o aspirado bronquial, Pruebas de detección de antígeno, realizado en el laboratorio del IMSS o en laboratorios validados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) del periodo 1 de enero a 30 de septiembre del año 2021.

Población: Pacientes que pertenezcan afiliados a la clínica número 15 del IMSS

Ámbito geográfico: Unidad de Medicina Familiar No 15, Prado Churubusco.

Límites en el tiempo: Enero a septiembre del año 2021.

Descripción General de Estudio: Previa autorización del Comité Local de Investigación en Salud, con el censo de pacientes y el número de registro de autorización por el comité se solicitó ingresar al Servicio de archivo para buscar los expedientes clínico electrónicos y físico, una vez localizados los expedientes se recolectó la información en una hoja estructurada, obteniendo la información para el estudio de investigación se resguardó en la Coordinación de Educación.

Para obtener el estudio epidemiológico se acudió con el Doctor titular de epidemiología de la Unidad y se recolectó la información necesaria y única para el estudio.

Método de recolección de datos:

1. Se obtuvo el censo de los pacientes con diagnóstico de COVID 19 y revisión en el sistema de SINOLAVE.

2. Del estudio epidemiológico y del expediente clínico electrónico y físico se obtuvo datos sociodemográficos, comorbilidades, manifestaciones clínicas y si presentó el

paciente infección respiratoria aguda grave o murió, posteriormente se aplicó la encuesta, previa lectura de la misma y firma del consentimiento informado.

## IX. ASPECTOS ESTADÍSTICOS:

Tamaño de la muestra:

Con base al artículo Hoertel, N<sup>34</sup>, en el cual se encontró que la asociación significativa entre uso de antidepresivos y reducción de riesgo de intubación o muerte HR 0.56 (0.46-0.76) representaba 4.8% de la muestra, el número de eventos necesarios para observar esta asociación en:

$$\frac{(Z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\pi \cdot 1 \cdot \pi 2(\log HR)^2} = \frac{(1.96 + 1.28)^2}{0.048 * 0.952(\log 0.56)^2}$$

Considerando:

Una hipótesis de dos colas con un valor de alfa de 0.05  $Z_{\alpha/2} = 1.96$

Una potencia del 90%  $Z_{\beta} = 0.84$

Una proporción de exposición al 4.8%

Una proporción de no expuestos del 95.2%

Un Hazard Ratio= 0.56

$$\frac{(1.96 + 1.28)^2 = 10.49}{0.048 (0.952)(0.56)^2 (0.1759)} = 0.1129$$

El número de eventos necesario para dicho HR es = 510.

## X. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

### Criterios de inclusión:

- Pacientes afiliados a la Unidad de Medicina Familiar No 15, Prado Churubusco.
- Pacientes que durante el periodo enero a septiembre de año 2021 tuvieron diagnóstico de COVID 19.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Pacientes que cuenten con consentimiento informado.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad que involucren la inmunidad (Enfermedades autoinmunes, oncológicas, VIH, Artritis Reumatoide)

### Criterios de eliminación:

- Paciente que no cuente con la información en expediente clínico o plataforma de estudio epidemiológico.

## XI. VARIABLES DE ESTUDIO:

Variable Independiente:

Medicación con antidepresivos.

Variable dependiente:

Infección respiratoria Aguda Grave.

Letalidad.

Otras Variables: Ocupación, Edad, Sexo, Tabaquismo, Enfermedad renal crónica, Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus tipo 2, Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva, Asma, Esquema de vacunación COVID 19, Comorbilidades psiquiátricas.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Naturaleza	Escala de medición	Indicador
Infección respiratoria Aguda Grave	Caso sospechoso a toda aquella persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, polipnea, anosmia, disgeusia o conjuntivitis y que se agregue datos de gravedad como disnea, dolor torácico o desaturación.	Persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico o desaturación	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Fecha de muerte	Momento en que cesa la vida del paciente	Murió o no el paciente a causa de COVID 19.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Tratamiento con medicamentos antidepresivos	Procedimiento empleado con cualquier sustancia, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal. Para fines de este estudio se tomará como en "tratamiento con medicamentos", cuando el paciente refiera consumir algún fármaco antidepresivo y lo anote en la encuesta aplicada.	Se considerará lo referido por el paciente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Ocupación	Actividad desempeñada para obtener remuneraciones. Ama de hogar: persona encargada del cuidado del hogar que no recibe remuneraciones. Estudiante: persona que recibe educación en una institución educacional y que no recibe remuneraciones.	Se considerará lo referido por el paciente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Ordinal	1.Empleado 2.Ama de casa 3.Jubilado 4. Desempleado 5.Estudiante 6. Obrero 7.Trabajadores de la Salud. 8.Chofer
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Género al que pertenece una persona	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Años cumplidos al momento de la participación en el estudio	Cuantitativa	Razón	Años
Tabaquismo	Práctica en el que la sustancia del tabaco es quemada, acto seguido se inhala su humo	Se considerará lo referido por el paciente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Diabetes Mellitus Tipo 2	Alteración metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica y trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono.	Se considerará lo referido por el expediente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva	Enfermedad inflamatoria caracterizada por limitación al flujo aéreo la cual se puede manifestar como: bronquitis o enfisema.	Se considerará lo referido por el expediente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Asma	Enfermedad caracterizada por la inflamación difusa de las vías aéreas causada por una variedad de estímulos desencadenantes que da lugar a una broncoconstricción parcial o completamente reversible. Los signos y síntomas son disnea, opresión torácica, tos y sibilancias. El diagnóstico se basa en los antecedentes, el examen físico y las pruebas de función pulmonar	Se considerará lo referido por el expediente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Hipertensión Arterial Sistémica	La hipertensión arterial sistémica es un síndrome de etiología múltiple. Caso confirmado: Aquel individuo mayor de 25 años que en el momento de la detección y que en dos visitas posteriores se identificó la presencia sostenida de tensión sistólica	Se considerará lo referido por el expediente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No

	de 140 mmHg y una diastólica de 90mmHg caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ ml/Hg				
Enfermedad renal Crónica	Disminución de la función renal, expresada por una TFG < 60 mL/ Se considerará min/1.73m <sup>2</sup> SC o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen	Se considerará lo referido por el expediente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Si 2. No
Esquema de vacunación COVID-19	Inoculación de una vacuna a una persona para provocar en ellos una respuesta de defensa y preservarlos de una enfermedad determinada	Dosis recibidas de la vacuna contra COVID-19, de acuerdo a la cantidad sugerida por cada farmacéutica	Cualitativa	Nominal	1. Esquema de vacunación completo 2. Esquema de vacunación incompleto
Marca de la Vacuna para COVID-19	Distinción de cada una de las vacunas contra COVID-19 disponibles en México	Nombre de la farmacéutica que elaboró la vacuna aplicada contra COVID-19	Cualitativa	Nominal	1. Pfizer-BioNTech 2. Astra Zeneca 3. Cansino 4. Moderna 5. Sputnik V 6. Janssen-Cilag 7. Sinopharma 8. Novavax 9. Sinovac 10. No recuerda
Comorbilidades psiquiátricas	Coexistencia de uno o más diagnósticos psiquiátricos	Presencia de diagnósticos psiquiátricos previos a la hospitalización	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Sí 2. No
Requirió Oxígeno Suplementario	Tratamiento en el que se usa un tanque de oxígeno o una máquina llamada compresor para administrar oxígeno a las personas con problemas respiratorios.	Si requirió o no el uso de oxígeno suplementario	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Si 2. No
Ventilación mecánica asistida	Estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida	Se considerará lo referido por el expediente al momento de realizar este estudio.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1.Si 2. No

## XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se calculó frecuencias simples, medidas de tendencia central, medidas de dispersión, prevalencias de complicaciones, para las variables cuantitativas se utilizó T de students, para las variables cualitativas se utilizó medidas de asociación OR con un IC 95% y chi cuadrada para las variables dicotómicas con un valor significativo de  $p < 0.05$ .

El método de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico se utilizaron en nuestro estudio para investigar la relación entre el uso de antidepresivos y el pronóstico de COVID-19.

### XIII. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN:

Se capturaron los datos en una hoja prediseñada para este proyecto, se incluyeron variables demográficas como edad, sexo, ocupación, además se incluyó comorbilidades, aspectos clínicos específicos del diagnóstico de estudio como tiempo de inicio y si presentó saturación de oxígeno menor a 90 por ciento, si requirió de hospitalización o si falleció a causa de la complicación de COVID 19.

Se registro si el paciente ya presentaba esquema de vacunación completa para COVID 19.

Se registro si el paciente ya estaba bajo tratamiento antidepresivo y nombre del fármaco utilizado.

#### XIV. CONTROL DE SEGGOS DE INFORMACIÓN:

- Se realizó una revisión sistemática de la literatura de la medicina basada en evidencia y de fuentes de información confiable.
- El formato para la recolección de los datos se sometió a una revisión por los asesores de la investigación, para verificar su correcta estructura y la precisión de datos.

#### XV. CONTROL DE SEGGOS DE SELECCIÓN:

- Se eligieron grupos representativos en base a criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

#### XVI. CONTROL DE SEGGOS DE ANÁLISIS:

- Para minimizar errores en el proceso de captura de información, se verificaron los datos recabados.
- Los resultados serán analizados mediante el programa validado S.P.S.S, que sirvió para la elaboración de tablas y gráficos, además se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, varianza, rango, valor mínimo y valor máximo) estimación de medias y proporciones con intervalos de confianza. Además de frecuencias y porcentajes.
- No se manipularon los resultados.

## XVII. ASPECTOS ÉTICOS:

De acuerdo con los principios establecidos en Reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación para la salud, Artículo 17, para este estudio se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, no se realizaron: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, para identificarlos, ni se trataron aspectos sensitivos de su conducta.

Nos apegaremos al artículo 20 y 21 del Reglamento de la Ley General de Salud Titulo segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, mediante el cual el sujeto de investigación o autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna mediante el consentimiento Informado.

Ya que 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”, el presente proyecto se puede clasificar como estudio clase II, con riesgo mínimo. Si bien se realizará una intervención que no plantea modificar la conducta de los participantes, las preguntas contenidas en los instrumentos de evaluación, podría llegar a incidir en la esfera emocional de los pacientes.

Por lo tanto, durante todo el proceso de la investigación y publicación de resultados se contemplan:

**Confidencialidad:** Los datos de identificación de cada uno de los participantes se utilizarán única y exclusivamente para fines de investigación del, así mismo los resultados derivados del presente estudio se reportarán y se publicarán en forma anónima respetando la confidencialidad de los participantes.

**Consentimiento Informado:** Se realizará una explicación clara y completa de la justificación y objetivos de la investigación, así como de su participación, riesgos y beneficios, apoyo y orientación en caso de que derivado de su participación se encontrara en situación de necesitarlas.

Se explicará el carácter de voluntario de su participación con los derechos asociados a dicha voluntariedad. Se explicará el carácter anónimo de su participación.

Se le brindará una explicación adecuada para cada caso sobre los contenidos del documento Informado, mismo que se le otorgará para su lectura y firma, facilitando la comunicación con los investigadores en caso de que existan dudas.

Tomando como fundamento al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, y los lineamientos del Instituto Mexicano de Seguro Social para la investigación en salud, el documento contiene los siguientes datos:

Nombre completo con que fue registrado el proyecto en el comité local de investigación, número de registro, efectos adversos que pudieran presentarse, beneficios y obligaciones de los participantes, así como nombre completo y teléfonos del investigador principal, nombre completo del participante, así como de dos testigos (ver anexos).

Derecho a retirarse del estudio. Los participantes podrán solicitar retirarse del estudio en cualquier momento sin que existan consecuencias de ningún tipo en su perjuicio.

Anonimato: se respetará el anonimato de cada uno de los participantes en el presente proyecto de investigación al no revelarse los datos de identificación a ninguna otra persona ajena al proyecto.

Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS/OMS)

1. Respeto a las personas: Todo participante será respetado como agente autónomo.
2. Beneficencia: Se evitará que se dañe a los participantes mediante el respeto a la información y confidencialidad.

3. Justicia: La invitación a participar será a todos los pacientes que estén tomando antidepresivos, sin discriminación a sus condiciones particulares y/o raza, sexo, preferencia sexual o nivel económico.

El respeto por las personas incluye, a lo menos, dos consideraciones éticas fundamentales:

Respeto por la autonomía, que implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones sean tratadas con respeto por su capacidad de autodeterminación; y protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada, que implica que se debe proporcionar seguridad contra daño o abuso a todas las personas dependientes o vulnerables.

La beneficencia se refiere a la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño. Este principio da lugar a pautas que establecen que los riesgos de la investigación sean razonables a la luz de los beneficios esperados, que el diseño de la investigación sea válido y que los investigadores sean competentes para conducir la investigación y para proteger el bienestar de los sujetos de investigación. Además, la beneficencia prohíbe causar daño deliberado a las personas; este aspecto de la beneficencia a veces se expresa como un principio separado, no maleficencia (no causar daño). La justicia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado, dar a cada uno lo debido.

En la ética de la investigación en seres humanos el principio se refiere, especialmente, a la justicia distributiva, que establece la distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en investigación.

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Los beneficios de este estudio es determinar la asociación entre el uso de antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a sars-cov-2.

Los resultados del presente estudio serán manejados de manera confidencial con fines del desarrollo de la estrategia educativa, el desarrollo del estudio y la publicación de los resultados, previa revisión y análisis por parte de asesores, comités revisores y comité editorial. El presente estudio se ajusta a los lineamientos generales en materia de investigación, buenas prácticas médicas y de protección de datos, por lo que:

- Se contó con un Consentimiento informado.
- Se apegaron a las recomendaciones del comité local de investigación y ética.

Se apega a la normatividad en relación con protección de datos, los cuales serán de uso exclusivo para la investigación.

#### Declaración de Helsinki

De acuerdo a la Declaración de Helsinki, la cual fue originalmente adoptada en junio de 1964 en Helsinki, Finlandia, y ha sido sometida a cinco revisiones y dos clarificaciones, creciendo considerablemente de 11 a 37 párrafos. Se declara que la finalidad de la investigación biomédica con sujetos humanos debe ser el mejoramiento de los métodos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad. Nos apegaremos a sus principios científicos, el estudio será revisado por un comité independiente; el trabajo de investigación será conducido por expertos; la importancia del objetivo a alcanzar será mayor a los riesgos de la investigación; se evaluará los riesgos previsibles y los beneficios tanto para el sujeto como para otras personas; se respetará el derecho a salvaguardar la intimidad y la integridad personal; sólo se realizará investigaciones cuando los riesgos inherentes sean previsibles; se

respetará la exactitud de los resultados en la publicación y no existirá coacción en la obtención del consentimiento informado.

La Asociación Médica Mundial (AMM) promulgó la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. Se agregan los párrafos más relevantes sobre los cuales se fundamenta el actual protocolo de investigación:

Párrafo 6: El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

Párrafo 7: La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Párrafo 10: Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Párrafo 22: El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación. El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran

del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración.

Párrafo 25: La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria.

#### Informe de Belmont

Respetamos el informe de Belmont, ya que se cumplen los cuatro principios éticos universales, establecidos en el documento ya mencionado: Beneficencia y no maleficencia, buscando siempre el beneficio de los participantes, en este caso se busca determinar la asociación de un fármaco antidepresivo con el estado clínico de los pacientes que tuvieron COVID 19. Cumplimos con el principio de autonomía permitiendo su libre decisión de firmar de manera voluntaria el consentimiento informado, al realizar esta acción, el paciente recibe información completa y comprensible al respecto. En cuanto al principio de justicia, se respeta al incluir a todos los pacientes que se encuentren afiliados a la Unidad de Medicina Familiar Número 15, Prado Churubusco, quienes deben de cumplir con los criterios establecidos en la metodología del presente estudio.

## XVIII. RECURSOS:

### Recursos humanos:

Médico residente de 3° año de la especialidad de medicina familiar.

Asesor con especialidad de Psiquiatría y en Medicina Familiar.

Pacientes participantes en la investigación.

### Recursos materiales:

Una computadora con paquetería de office.

Una impresora.

Hojas de recolección de datos y consentimiento.

Plumas y lápices.

informado.

Escritorio.

Sillas.

## XIX. RECURSOS ECONÓMICOS:

Este estudio, no recibe financiamiento por parte de ninguna institución, asociación o industria en caso necesario, los gastos de la investigación correrán a cargo del médico residente.

## XX. FACTIBILIDAD:

Es posible realizar el estudio, pues sólo se necesitarán cuestionarios que serán aplicados a la población de estudio.

## XXI. DIFUSIÓN:

Se realizará un análisis de la información recabada durante el estudio y los resultados obtenidos se plasmarán en este protocolo de Investigación y en una tesis, los cuales estarán a disposición para ser consultados.

## XXII. TRASCENDENCIA:

Es un problema de Salud Pública que traerá repercusiones económicas a nuestro sistema de salud.

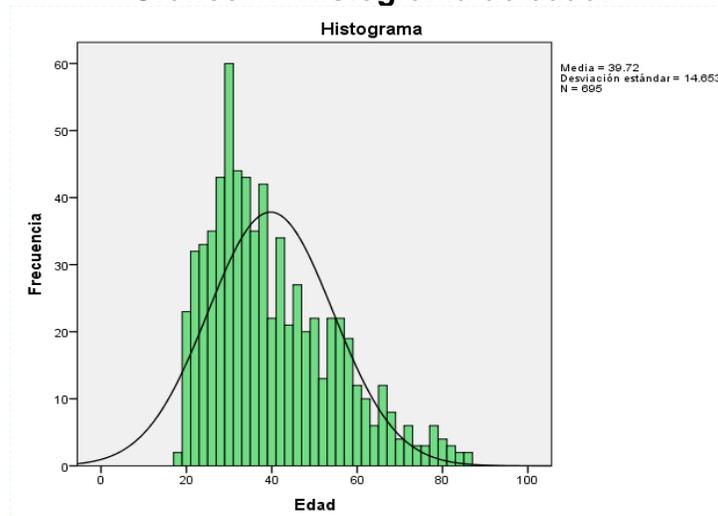
## XXIII. RESULTADOS:

Este estudio investigó la asociación entre el uso de antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave (IRAG) y letalidad secundaria a SARS-CoV2; a través de un estudio de cohorte retrospectivo; la información se obtuvo por medio de la revisión de expedientes electrónicos e información reportada por la plataforma de SINOLAVE; sobre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 adscritos a la UMF 15 Prado Churubusco de la Ciudad de México, mismos que fueron atendidos en el periodo comprendido de enero a septiembre del 2021. Los participantes fueron seleccionados mediante muestreo probabilístico y empleando los criterios de inclusión y exclusión para obtener una muestra homogénea.

Nuestro estudio estuvo conformado por una muestra total de 695 participantes; del total de la muestra, 112 (16.11%) pacientes tomaban algún medicamento antidepresivo al menos un mes previo a su diagnóstico de COVID-19; algunos de los antidepresivos utilizados fueron: citalopram, fluoxetina, imipramina, paroxetina, quetiapina, sertralina y venlafaxina.

Así mismo, la media para la edad fue de 39.72 años, con una edad mínima de 18 años, una edad máxima de 85 años y una desviación estándar (DE) de 14.65. Del total de los participantes, 420 (60.4%) corresponden al sexo femenino y 275 (39.6%) al masculino (Tabla 1). Como se puede observar en el gráfico 1, la edad muestra una distribución no normal.

**Gráfico 1.- Histograma de edad.**



Fuente: Creada por el autor

Se estudiaron diversas características sociodemográficas de los participantes, obteniendo los siguientes resultados. En cuanto a la ocupación ejercida al momento del diagnóstico de COVID-19; el 78% de los pacientes son empleados, el 8.2% se identifica como ama de hogar, y el 3.5% son trabajadores del área de la salud (Tabla 1). Estos resultados pueden deberse derivado a que, la mayor parte de los derechohabientes adscritos a la UMF 15 se encuentran registrados como empleados. En cuanto a la nacionalidad, del total de la muestra, solo un paciente es extranjero (Tabla 1).

Además, el 62.73% de la población estudiada no presentó infección respiratoria aguda grave (Tabla 1). Esto debido probablemente a que, la UMF 15 se encarga de brindar atención de primer nivel; dentro de la UMF 15 se cuenta con área de urgencias, sin embargo, no se tienen los insumos suficientes para brindar una atención integral de urgencias, es por esto que, los derechohabientes tienen una mayor preferencia por recibir atención en un hospital en lugar de una unidad de medicina familiar; así mismo, los pacientes graves que acudieron a esta unidad fueron referidos al segundo nivel de atención (Hospital General Regional 2 Villa Coapa y Hospital General de Zona 1A Venados).

Con la información obtenida se pudo analizar que, la población estudiada estuvo conformada por pacientes que tomaban algún antidepresivo previo a su diagnóstico, frecuencia (f)=112 y por los pacientes que no tomaban ningún antidepresivo f=583 (83.88%). Del total de la población, el 16.12% de los participantes presentó algún trastorno psiquiátrico; los diagnósticos más frecuentes fueron trastorno de ansiedad y depresión con el 14.82%, seguido de depresión con el 0.72% y ansiedad con 0.58%. En cuanto al uso de medicamentos utilizados para el tratamiento de dichos trastornos, los antidepresivos que más se utilizaron fueron quetiapina 4.32%, citalopram 4.03% e Imipramina 2.88% (Tabla 1).

**Tabla 1.- Frecuencias y porcentajes de variables sociodemográficas.**

Variables sociodemográficas		
Variable	Frecuencia f=695	Porcentaje %
<b>Sexo</b>		
Femenino	420	60.40
Masculino	275	39.60
<b>Ocupación</b>		
Empleado	542	78.00
Ama de casa	57	8.20
Trabajadores de la salud	24	3.50
Jubilado	20	2.90
Desempleado	19	2.70
Estudiante	15	2.20
Obrero	11	1.60
Chofer	7	1.00
<b>Nacionalidad</b>		
Mexicano	694	99.9
Extranjero	1	0.10
<b>Infección Respiratoria Aguda Grave</b>		
Si	259	37.27
No	436	62.73
<b>Depresión</b>		
Si	108	15.53
No	587	84.47
<b>Diagnóstico de trastorno psiquiátrico</b>		
Depresión	5	0.72
Ansiedad	4	0.58
Trastorno de ansiedad y depresión	103	14.82
Ninguno/Otro trastorno	583	83.88
<b>Antidepresivo (f=112)</b>		
Citalopram	28	4.03
Fluoxetina	13	1.87
Imipramina	20	2.88
Paroxetina	1	1.00
Quetiapina	30	4.32
Sertralina	19	2.73
Venlafaxina	1	1.00

Fuente: Creada por el autor

Con base en la sintomatología que presentaban los pacientes al momento del diagnóstico de COVID-19, los síntomas más frecuentes fueron, cefalea que se presentó en el 77.00% de los pacientes, seguido por la tos presentada por el 73.80% de los pacientes, y las mialgias en el 67.50% de los pacientes (Tabla 2).

**Tabla 2.- Frecuencia y porcentajes de los síntomas identificados en la muestra.**

Síntomas	Si		No	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Tos	513	73.80	182	26.20
Cefalea	536	77.00	159	22.87
Ataque al estado general	170	24.50	525	75.50
Mialgias	469	67.50	226	32.50
Odinofagia	434	62.40	261	37.60
Fiebre	373	53.70	322	46.30
Escalofríos	296	42.60	399	57.40
Inicio súbito	228	32.80	467	67.20
Anosmia	187	26.90	508	73.10
Dolor torácico	178	25.60	517	74.40
Disgeusia	167	24.00	528	76.00
Disnea	156	22.40	539	77.60
Conjuntivitis	129	18.60	566	81.40
Diarrea	116	16.70	579	83.30
Dolor abdominal	83	11.90	612	88.10
Postración	45	6.50	650	93.50
Coriza	36	5.20	659	94.80
Cianosis	18	2.60	677	97.40
Polipnea	18	2.60	677	97.40
Rinorrea	13	1.90	352	50.60

Fuente: Creada por el autor

Así mismo, del total de la muestra, sólo el 26.00% de los pacientes estaba vacunado; de estos, el 15.70% contaba con una dosis y el 10.40% con dos dosis de vacuna. La vacuna más aplicada fue AstraZeneca, la cual estaba presente en el 11.70% de los participantes, seguido por Gamaleya Sputnik V con un 8.20% y Pfizer BioNTech con un 2.90%. Es importante mencionar que, aunque la vacuna CanSino solo fue aplicada en el 1.60% de los vacunados, es una vacuna del tipo unidosis

(Tabla 3). Cabe destacar que, en México, la vacunación contra COVID-19 inició el 24 de diciembre del 2020. Es por esto que, en nuestra población de estudio el 74.00% de los participantes no se encontraba vacunado al momento del diagnóstico. Debido a que la primera etapa de inmunización inició en el personal de salud, mismos que recibieron la vacuna de Pfizer BioNTech en los meses de diciembre 2020 a febrero del 2021. Posteriormente, de febrero a abril del 2021 inició la vacunación en adultos mayores de 60 años. En abril a mayo del 2021 se vacunó a la población de adultos de entre 50 a 59 años. La cuarta etapa fue de mayo a junio del 2021 vacunando a los adultos de entre 40 a 49 años. Finalmente, la quinta etapa inició en junio del 2021 a la fecha y se vacunó al resto de la población.

**Tabla 3.- Frecuencias y porcentajes de variables relacionadas con la vacunación.**

Vacunación	Si	No
	Frecuencia	Porcentaje
Si	181	26.00
No	514	74.00
Total	695	100.00
Número de dosis	Frecuencia	Porcentaje
0	514	74.00
1	109	15.70
2	72	10.40
Total	695	100.00
Nombre de la vacuna	Frecuencia	Porcentaje
AstraZeneca	81	11.70
Gamaleya Sputnik V	57	8.20
Pfizer BioNTech	20	2.90
CanSino	11	1.60
No recuerda	5	0.70
Sinopharma	2	0.30
Sinovac	2	0.30
Janssen (Johnson & Johnson)	2	0.30
Novavax	1	0.10
Total	695	100.00

Fuente: Creada por el autor

De acuerdo a los antecedentes personales patológicos y específicamente en relación a las enfermedades crónico degenerativas presentadas por la población estudiada se detectó que, las patologías más frecuentes son la hipertensión arterial sistémica (HAS) presente en el 10.6% de los pacientes, diabetes mellitus (DM) tipo 2, en el 9.9% y el tabaquismo estaba presente en el 9.8% de los pacientes (Tabla 4). Lo cual se debe probablemente a que la media para la edad obtenida fue de 39.72 años y en estudios previos se ha determinado que la DM2 se detecta en promedio a los 45 años y la HAS a los 48.13 años.

**Tabla 4.- Frecuencia y porcentajes de los antecedentes personales patológicos identificados en la muestra.**

Comorbilidades	Si		No	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial Sistémica (HAS)	74	10.60	621	89.40
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	69	9.90	626	90.10
Tabaquismo	68	9.80	627	90.20
Obesidad	64	9.20	631	90.80
Asma	11	1.60	684	98.40
EPOC	4	0.60	691	99.40
Enfermedad renal	1	0.10	694	99.90
Enfermedad hepática	1	0.10	694	99.90

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Fuente: Creada por el autor

### **Análisis bivariado**

Se realizó un análisis bivariado para buscar la asociación de los principales factores de riesgo y el desarrollo de infección respiratoria aguda grave.

Se buscó la asociación entre el desarrollo de IRAG y género; se identificó que, de todas las mujeres que presentaron COVID-19 solo el 36.66% desarrolló IRAG, comparado con el total de los hombres con diagnóstico de COVID-19, en quienes el 38.18% desarrolló IRAG. Sin embargo, no se encontró asociación en dichas

variables, se obtuvo una razón de momios (RM) de 0.937, con un intervalo de confianza (IC) 95% 0.68-1.28,  $p=0.68$  lo cual no resulta estadísticamente significativo (Tabla 5).

**Tabla 5: Asociación entre IRAG y genero de los participantes en el estudio.**

Género	IRAG			Razón de Momios	Intervalo de Confianza	p*
	Si	No	Total			
Masculino	105	170	275	0.937	0.68-1.28	0.68
Femenino	154	266	420			
Total	259	436	695			

\*Chi cuadrada

Fuente: Creada por el Autor

De igual manera, se estudió la asociación entre el desarrollo de IRAG y la presencia de diversas comorbilidades en los pacientes del estudio. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Se buscó la asociación entre asma e IRAG, obteniendo una RM 3, IC95% (0.87-10.34)  $p=0.068$ . Del mismo modo, se identificó la proporción de pacientes que padecían HAS y desarrollaron IRAG la cual fue de 41.89%, al buscar la asociación se obtuvo una RM 1.24, IC 95% (0.76-2.02),  $p=0.38$ . Así mismo, la proporción de pacientes con EPOC y que presentaron IRAG fue de 25%, se obtuvo una RM 0.55, IC 95% (0.058-5.40),  $p=0.61$ . En cuanto al tabaquismo, el 30.88% de los participantes que fumaban presentó IRAG, se determinó una RM 0.73, IC 95% (0.42-1.25),  $p=0.25$ . Por lo cual, se establece que entre estas variables no se encontró asociación estadísticamente significativa (Tabla 6).

También se buscó la proporción de pacientes con IRAG y enfermedad hepática, sin embargo, ningún paciente presentó ambas características por lo que no es posible calcular la asociación entre dichas variables. De igual forma, se intentó determinar la asociación entre IRAG y enfermedad renal, pero solamente un paciente tenía dicha condición por lo que tampoco fue posible calcular la asociación (Tabla 6).

En cambio, cabe destacar que, la proporción de pacientes que padecían DM2 y desarrollaron IRAG fue del 47.82%, por lo que los pacientes con DM2 tienen 1.62 veces más de riesgo de desarrollar IRAG que aquellos pacientes que no tienen DM2, IC 95% (0.98-2.67),  $p=0.056$ . Del mismo modo, se obtuvo una proporción de pacientes que tenían obesidad y presentaron IRAG del 51.56%, encontrando un riesgo de 1.9 veces más de padecer IRAG comparado con aquellos que no tienen obesidad, IC 95% (1.13-3.19),  $p=0.01$  (Tabla 6).

**Tabla 6.- Asociación entre IRAG y diversas comorbilidades de los participantes en el estudio.**

Infección Respiratoria Aguda Grave						
DM2	Si	No	Total	Razón de Momios	IC95%	$p^*$
Si	33	36	69	1.62	0.98-2.67	0.056
No	226	400	626			
Total	259	436	695			
<b>Obesidad</b>						
Si	33	31	64	1.9	1.13-3.19	0.01
No	226	405	631			
Total	259	436	695			
<b>Asma</b>						
Si	7	4	11	3	0.87-10.34	0.068
No	252	432	684			
Total	259	436	695			
<b>HAS</b>						
Si	31	43	74	1.24	0.76-2.02	0.38
No	228	393	621			
Total	259	436	695			
<b>EPOC</b>						
Si	1	3	4	0.55	0.058-5.40	0.61
No	258	433	691			
Total	259	436	695			
<b>Tabaquismo</b>						
Si	21	47	68	0.73	0.42-1.25	0.25
No	238	389	627			
Total	259	436	695			
<b>Enfermedad Hepática</b>						
Si	0	1	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	259	435	694			
Total	259	436	695			
<b>Enfermedad Renal</b>						
Si	1	0	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	258	436	694			
Total	259	436	695			

\*Chi cuadrada

Fuente: Creada por el autor

De igual manera se buscó la asociación entre letalidad y diversas comorbilidades presentes en los pacientes de la muestra, y se obtuvieron los siguientes resultados:

No se pudo establecer asociación entre letalidad y padecer asma, enfermedad hepática, enfermedad renal y tabaquismo, debido a que ninguno de los pacientes con estas comorbilidades falleció. La proporción de pacientes que tenían obesidad y fallecieron fue de 1.56%, sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa porque se identificó una RM 0.81, IC 95% (0.10-6.40),  $p=0.84$ .

Es importante mencionar que, se logró identificar que la proporción de pacientes que tenían DM2 y fallecieron fue de 10.14%; por lo que, padecer DM2 incrementa el riesgo en 11.66 veces más riesgo de fallecer comparado con aquellos pacientes que no tenían DM2, IC 95% (3.30-35.80),  $p=0.001$ . A su vez, la proporción de pacientes que padecían HAS y fallecieron fue de 6.7%, es por esto que, padecer HAS incrementa el riesgo en 5.55 veces más de fallecer comparado con aquellos individuos que no tenían HAS, IC 95% (1.76-17.44),  $p=0.001$  (Tabla 7).

**Tabla 7.- Asociación entre letalidad y diversas comorbilidades de los participantes en el estudio.**

Defunción						
	Si	No	Total	Razón de Momios	IC95%	<i>p</i> *
<b>DM2</b>						
Si	7	62	69	11.66	3.80-35.80	0.001
No	6	620	626			
Total	13	682	695			
<b>HAS</b>						
Si	5	69	74	5.55	1.76-17.44	0.001
No	8	613	621			
Total	13	682	695			
<b>Asma</b>						
Si	0	11	11	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	671	684			
Total	13	682	695			
<b>Enfermedad Hepática</b>						
Si	0	1	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	681	694			
Total	13	682	695			
<b>Enfermedad Renal</b>						
Si	0	1	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	681	694			
Total	13	682	695			
<b>EPOC</b>						
Si	0	4	4	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	678	691			
Total	13	682	695			
<b>Tabaquismo</b>						
Si	0	68	68	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	614	627			
Total	13	682	695			
<b>Obesidad</b>						
Si	1	63	64	0.81	0.10-6.40	0.84
No	12	619	631			
Total	13	682	695			

\*Chi cuadrada

Fuente: Creada por el autor

El objetivo general de este estudio fue analizar la asociación que existe entre el uso de medicamentos antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave secundaria a SARS-CoV2. A pesar de ello, al analizar los resultados, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de antidepresivos y presentar IRAG. Obteniendo los siguientes resultados al realizar el análisis bivariado:

Se valoró el desarrollo de IRAG en los pacientes que tomaban quetiapina, se obtuvo una proporción de 3.86%, con una RM 1.71, IC 95% (0.38-1.81),  $p=0.64$ . La proporción de pacientes que tuvieron IRAG y tomaron citalopram fue de 5.01%, se identificó una RM 1.48, IC 95% (0.69-3.19),  $p=0.3$ . A su vez, de los pacientes que presentaron IRAG y tomaban Imipramina se obtuvo una proporción del 3.86%, se calculó una RM 1.71, IC 95% (0.70-4.16),  $p=0.23$ ; basados en estos resultados podemos establecer que no existe asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de IRAG y el uso de antidepresivos (Tabla 8).

**Tabla 8.- Asociación entre IRAG y el uso de medicamentos antidepresivos.**

Infección Respiratoria Aguda Grave						
Citalopram	Si	No	Total	Razón de Momios	IC95%	$p^*$
Si	13	15	28	1.48	0.69-3.16	0.3
No	246	421	667			
Total	259	667	695			
<b>Fluoxetina</b>						
Si	7	6	13	1.99	0.66-5.98	0.21
No	252	430	682			
Total	259	436	695			
<b>Imipramina</b>						
Si	10	10	20	1.71	0.70-4.16	0.23
No	249	426	675			
Total	259	436	695			
<b>Quetiapina</b>						
Si	10	20	30	0.83	0.38-1.81	0.64
No	249	416	665			
Total	259	436	695			
<b>Sertralina</b>						
Si	5	14	19	0.59	0.21-1.66	0.31
No	254	422	676			
Total	259	436	695			
<b>Paroxetina</b>						
Si	0	1	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	259	435	436			
Total	259	436	695			
<b>Venlafaxina</b>						
Si	0	1	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	259	435	694			
Total	1	694	695			

\*Chi cuadrada

Fuente: Creada por el autor

De igual modo, para poder cumplir con nuestro objetivo general, se realizó un análisis bivariado que permitiera analizar la asociación que existe entre el uso de medicamentos antidepresivos con la letalidad secundaria a SARS-CoV2. Pero no se pudo establecer asociación estadísticamente significativa entre estas variables.

**Tabla 9.- Asociación entre letalidad y el uso de medicamentos antidepresivos.**

Defunción:						
	Si	No	Total	Razón de Momios	IC95%	p*
<b>Citalopram</b>						
Si	0	28	28	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	654	667			
Total	13	682	695			
<b>Fluoxetina</b>						
Si	0	13	13	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	669	682			
Total	13	682	695			
<b>Imipramina</b>						
Si	1	19	20	No calculable	No calculable	No calculable
No	12	663	675			
Total	13	682	695			
<b>Paroxetina</b>						
Si	0	1	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	681	694			
Total	13	682	695			
<b>Quetiapina</b>						
Si	0	30	30	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	652	665			
Total	13	682	695			
<b>Sertralina</b>						
Si	0	19	19	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	663	676			
Total	13	682	695			
<b>Venlafaxina</b>						
Si	0	1	1	No calculable	No calculable	No calculable
No	13	681	694			
Total	13	682	695			

\*Chi cuadrada

Fuente: Creada por el autor

## XXIV.DISCUSIÓN:

A raíz del inicio de la pandemia de COVID-19, una enfermedad poco conocida y con gran impacto a nivel mundial, y desde que se detectó el primer contagio se han realizado diversos estudios en relación al COVID-19 y diversos factores como los síntomas, diagnóstico, tratamiento, complicaciones, etc. Basados en artículos publicados recientemente se encontró que el uso de antidepresivos podría ser un factor protector para el desarrollo de IRAG y letalidad. Es por esto que, el objetivo general de este estudio fue investigar la asociación entre el uso de antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a SARS-CoV2.

Cabe mencionar que se lograron cumplir con los objetivos, tanto generales como específicos. En cuanto a objetivos específicos se concretó que la edad de la población estudiada no muestra una distribución normal ya que la media fue de 39.7 con una desviación estándar de 14.65, la mayor proporción de pacientes fueron mujeres con un 60.4%

De acuerdo al ENSANUT 2018 la prevalencia de depresión en México fue de 13.6%. En este estudio se obtuvo un porcentaje del 15.83% para depresión; pese a que los datos no son representativos, ya que se buscó intencionadamente a los pacientes que incluyeran criterios de inclusión y exclusión para la muestra.

Al realizar el estudio bivariado en cuanto a factor de riesgo del género con el riesgo de desarrollar IRAG, se encontró que el 36% de mujeres desarrollaron IRAG y el 38.18% de hombres desarrollaron IRAG. De acuerdo al BMJ Best Practice (2021) en Reino Unido, los datos de un estudio transversal descubrieron que las probabilidades ajustadas eran mayores en los hombres 18.4% en comparación con las mujeres 13.3%, no es así en nuestro estudio donde no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

En los resultados encontrados en el presente estudio, se observó que los síntomas de presentación más frecuentes para COVID 19, son la cefalea con un porcentaje de 77%, seguido por la tos con 73.8%, y las mialgias representaron un 67.5%. De acuerdo a la Secretaría de Salud de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, mayo 2021, los síntomas más frecuentes, son la tos 68%, mialgias 36%, fiebre 28%. Cabe resaltar que de acuerdo a la definición operacional los criterios mayores son tos, disnea, fiebre o cefalea, motivo por el cual estos síntomas son los más frecuentes.

Como estrategia operativa de la Política Nacional de vacunación contra COVID 19 se ejecutó, a grupos prioritarios, y por etapas; la primera etapa fue del 1 de diciembre 2020 a febrero 2021, etapa 2: de febrero 2021 a abril 2021, etapas subsecuentes a partir de abril 2021, se utilizaron como uso de emergencia las vacunas Pfizer, y Astra Zeneca, con el objetivo de inmunizar al 70% de la población y a mayores de 18 años, razón por el cual solo el 26% de la población estudiada, estaba vacunada, y el 10,4% contaba con dos dosis de vacunación.

En nuestro estudio, el 10.6 por ciento de la población presentó hipertensión arterial; lo cual no coincide con la prevalencia de hipertensión arterial en México, pues de acuerdo a la ENSANUT 2020, la prevalencia de hipertensión arterial fue del 25.5%, a nivel mundial de acuerdo a la OPS 2020 fue del 30%. Del mismo modo, el 9.9% de la población en estudio presentó diabetes mellitus, coincidiendo con los datos reportados por el INEGI 2018 estableciendo una prevalencia del 9.4%; y a nivel mundial de acuerdo a la OMS del 8.5%.

En la investigación de Candal-Pedreira (2020) *Escalas pronósticas de morbimortalidad por COVID-19: necesarias, pero también fiables*, se describieron los factores asociados a mortalidad y progresión de la enfermedad de COVID 19. La hipertensión arterial incrementó 2.02 veces el riesgo de fallecer IC 95% (1.88-3.14), la diabetes mellitus se asoció como factor de riesgo para fallecer con una razón de momios de 1.84, IC 95% (1.7-2.3), y la obesidad como factor de riesgo asociado a IRAG con una razón de momios de 3.47 IC (2.37-

5.85). Sin embargo, en este estudio se observó que la asociación de diabetes mellitus aumentaba 11.6 veces el riesgo de fallecer con un IC (3.8-35.8)  $p=0.001$ , la hipertensión arterial aumentó 5.5 veces la probabilidad de fallecer IC95% (1.76-17.44). La diabetes estuvo asociada como factor de riesgo para desarrollar IRAG 1.62 veces mayor riesgo con un IC 95% (0.98-2.67)  $p=0.056$ ; y a su vez, la obesidad aumento 1.9 veces la probabilidad de desarrollar IRAG IC 95% (1.13-3.19)  $p=0.01$ .

En la cohorte retrospectiva que realizó Hoertel (2021), *asociación entre el uso de antidepresivos y la reducción del riesgo de intubación o muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19: resultados de un estudio observacional*, en el que se observó que el uso de antidepresivos en el trastorno depresivo mayor se asoció a una reducción del riesgo de intubación o muerte, razón de momios 0.56, IC 95% 0.43-0.73  $p<0.001$ ; describió cómo el uso de inhibidores de la recaptura de serotonina disminuía el riesgo 0.5 veces de fallecer IC (0.31-0.72)  $p=0.018$ .

En esta investigación al determinar la asociación entre el uso de antidepresivos con desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad, no se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa.

No se utilizó análisis de supervivencia ya que, a pesar de haberse determinado la fecha de inicio de la sintomatología, no hubo desarrollo de infección respiratoria aguda y letalidad en los pacientes que previamente tomaban antidepresivos.

## XXV. LIMITACIONES:

Cabe resaltar que el estudio se realizó en base a revisión del expediente electrónico y la plataforma del SINOLAVE. Durante la realización de este estudio se pudieron detectar diversas limitaciones por posibles sesgos que se presentaron.

Dada la premura de la instalación del COVID 19, a nivel mundial, surgió la necesidad de implementar nuevas estrategias para contabilizar y llevar los registros estadísticos en el SINOLAVE, a través de un estudio epidemiológico que se ha ido modificando de acuerdo a las necesidades y los cambios que se han presentado en el COVID19, además el encuestador y la persona encargada de vaciar la información en la plataforma del SINOLAVE también en diferente, motivo por el cual se pueden hacer sesgos de información, por probable mal procesamiento de datos y recolección de las variables plasmadas en la plataforma, dando como resultado un error metodológico al querer medir lo que se deseaba.

## XXVI. PROPUESTAS:

Elaboración estandarizada del instrumento de medición para el estudio epidemiológico, integral sin modificaciones, capacitación al personal para el correcto llenado del estudio y para vaciar la información en la plataforma.

## XXVII. CONCLUSIONES:

Esta investigación aportó información sobre la asociación entre factores de riesgo como el tabaquismo y la obesidad. Detectando que estos incrementan el riesgo de desarrollar infección respiratoria aguda grave; también se identificó que la hipertensión arterial y diabetes incrementan el riesgo de fallecer. Es necesario implementar estrategias para establecer metas de tratamiento y reducción de peso en los pacientes.

Se acepta la hipótesis nula la cual establece que el uso de medicamentos antidepresivos no disminuirá el riesgo de desarrollar infección respiratoria grave y la letalidad por SARS CoV2.

## XXVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

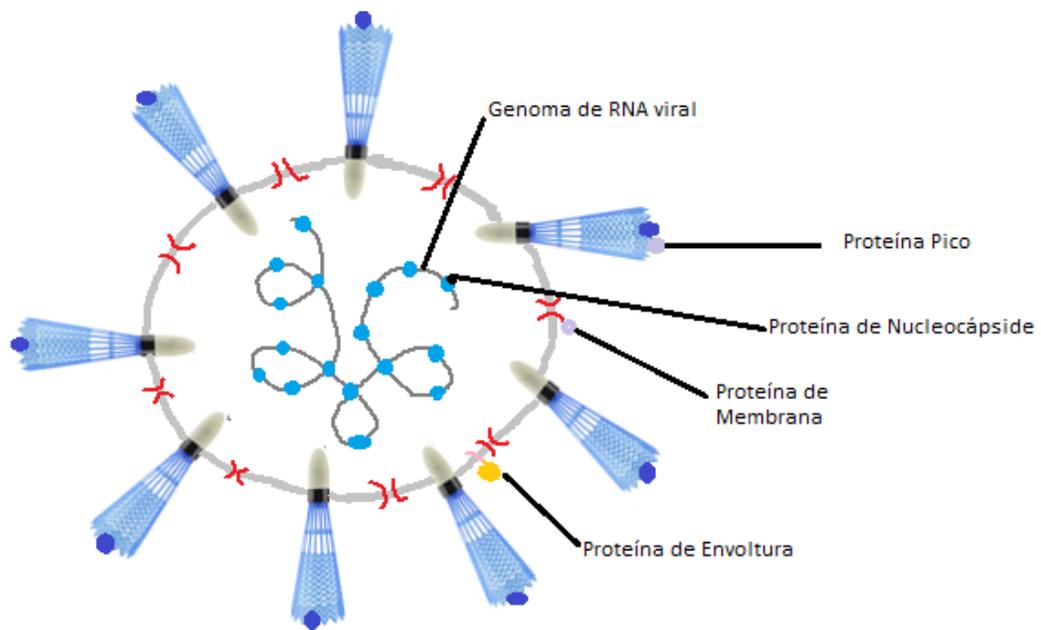
Mes de inicio: enero 2021.

		2021												2022									
Mes	T*	En	Fb	Mz	Ab	My	Jn	Jl	Ag	Sp	Oc	Nv	Dc	En	Fb	Mz	Ab	My	Jn	Jl	Ag	Sp	
Redacción y corrección del proyecto.	P*	X	X	X	X	X																	
	R*	X	X	X	X	X	X	X	X	X													
Comentarios al anteproyecto y envío al comité.	P*									X													
	R*									X	X	X	X	X	X								
Aceptación del trabajo de investigación.	P*										X												
	R*															X							
Obtención de respaldos de profesores y estudiantes.	P*										X	X	X	X	X	X	X	X					
	R*															X	X						
Análisis e interpretación de resultados.	P*											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	R*																		X				
Elaboración del informe final.	P*												X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	R*																			X	X		

T\* = Tiempo P\* = Programado R\* = Real

## XXIX.ANEXOS:

### Anexo 1: Estructura esquemática del virus SARS- CoV 2 (Figura 1)



Estructura esquemática del virus SARS-CoV-2.

Figura elaborada por el autor

Anexo 2: Tabla de los mecanismos de acción de los Antidepresivos.

Grupo	Mecanismo de acción de antidepresivo	Efectos clínicos	Efectos clínicos	Efectos adversos comunes
ISRS	Inhibidor de la recaptura de serotonina	Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citlopram, escitalopram	Antidepresivo ansiolítico	Nausea, diarrea, boca seca, disfunción sexual, ansiedad inicial.
IRSN	Inhibidor de la Serotonina y noradrenalina	Venlafaxina, duloxetina	Antidepresivo ansiolítico	Cefalea, insomnio, nausea, diarrea, hiporexia, disfunción sexual
IRND	Inhibidor de la recaptura de noradrenalina y dopamina	Bupropión	Antidepresivo ansiolítico	Boca seca, constipación, hiporexia, nausea.
ISRN	Inhibidor de la recaptura de noradrenalina y dopamina	Raboxetina, atomoxetina	Antidepresivo ansiolítico	Hiporexia, insomnio, mareo, ansiedad, boca seca.

Tabla realizada por el autor.

Anexo 3: Tabla de las vacunas contra SARS-CoV-2

Vacunas contra SARS-CoV-2 Autorizadas en México				
Vacuna farmacéutica	Plataforma de diseño	Dosis de esquema completo	Estatus Regulatorio en México	Fecha de Autorización
BNT162b2 (Pfizer, Inc./BioNTech)	ARN mensajero	2	Autorizada para uso de emergencia	11/12/2020
			Ampliación de uso en niñas y niños de 12 a 17 años	24/06/2021
AZD1222 Covishield (AstraZeneca)	Vector viral no replicante	2	Autorizada para uso de emergencia	04/01/2021
Gam-COVID-Vac (Centro Nacional Gamaleya)	Vector viral no replicante	2	Autorizada para uso de emergencia	02/02/2021
CoronaVac (SinovacResearch and Development Co)	Virus inactivado	2	Autorizada para uso de emergencia	09/02/2021
Ad5-nCoV Covidecia (CanSinoBiologicsInc)	Vector viral no replicante	1	Autorizada para uso de emergencia	09/02/2021
BBV152 Covaxin (BharatBiotech International Limited)	Virus inactivado	2	Autorizada para uso de emergencia	06/04/2021
Ad26.COV2-S (Janssen-Cilag)	Vector viral no replicante	1	Autorizada para uso de emergencia	27/05/2021

Tabla realizada por Autor.

## Anexo 4: Cuestionario.

### TÍTULO: "ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-CoV-2"

Autores: Recoder Salazar Cytllali<sup>1</sup>, Rocha Rodríguez María Yolanda<sup>2</sup>, Julián Bello Gonzalo Ivan<sup>3</sup>, Angulo Camarena Laura Patricia<sup>4</sup>.

1. Médico residente de 2do año de medicina familiar. UMF 15, Prado Churubusco. Matrícula 97385664.

2. Maestra en Ciencias de la Salud, adscrito a la UMF 15. Prado Churubusco. Matrícula 99377276

3. Especialista en Psiquiatría, adscrito al HGZ 1-A Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías. Matrícula: 98383237

4. Especialista en epidemiología, adscrito a la UMF 15. Prado Churubusco. Matrícula 97370273.

"ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-CoV-2."

Buenas tardes, se ha realizado un proyecto de Investigación para el estudio de asociación entre el uso antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a SARS Cov 2, le agradecería me ayude a contestar las siguientes preguntas.

¿Acepta? SI  NO

Fecha: \_\_\_\_\_ Folio Sinolave: \_\_\_\_\_

Identificación:

1

\_\_\_\_\_  
Iniciales de Apellido paterno materno y Nombre

Por favor conteste lo que se le solicite y marque con una "X" la respuesta correcta. Gracias

2

Edad en años

3

Sexo

1. Femenino

2. Masculino

3

Ocupación

1. Empleado

2. Ama de casa

3. Jubilado

4. Desempleado

5. Estudiante

6. Obrero

7. Trabajadores de la salud

8. Chofer

#### Antecedentes Personales Patológicos

4

¿Actualmente fuma?

1. Si

2. No

5

¿Tiene Diabetes Mellitus Tipo 2?

1. Si

2. No

6

¿Tiene Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva?

1. Si

2. No

7	¿Tiene Asma?	1.Si 2.No	
---	--------------	--------------	--

8	¿Tiene Hipertensión Arterial Sistémica?	1.Si 2.No	
---	---	--------------	--

9	¿Tiene Insuficiencia renal Crónica?	1.Si 2.No	
---	-------------------------------------	--------------	--

10	¿Tiene alguno de estos diagnósticos?	1. Depresión 2. Ansiedad 3. Trastorno mixto de Ansiedad y Depresión		4. Trastorno de Pánico 5. Neurosis 6. Insomnio	
----	--------------------------------------	---	--	--	--

11	Fecha de Diagnóstico	
		Dia/Mes/Año

12	¿Toma alguno de estos antidepresivos?	1. Fluoxetina 2. Sertralina 3. Duloxetina		4. Amitriptilina 5. Reboxetina 6. Quetiapina 7. Paroxetina	
----	---------------------------------------	---	--	---	--

13	¿Tuvo COVID 19?	1.Sí 2.No	
----	-----------------	--------------	--

14	Fecha de diagnóstico	
		Dia/Mes/Año

Datos clínicos:
-----------------

15	Marqué con una "x" si presentó alguno de los siguientes síntomas:				
1. Inicio súbito de los síntomas		9. Mialgias		17. Polipnea	
2. Fiebre		10. Artralgias		18. Dolor abdominal	
3. Tos		11. Anosmia		19. Vómito	
4. Cefalea		12. Disgeusia		20. Cianosis	
5. Disnea		13. Rinorrea		21. Saturación de oxígeno menor a 90 por ciento	
6. Dolor torácico		14. Conjuntivitis			
7. Escalofríos		15. Ataque al estado General			
8. Odinofagia		16. Diarrea			

16	Método Diagnóstico de COVID 19	1.Prueba Rápida	
		2. PCR	
17	Requirió Hospitalización	1.Si	
		2.No	
18	Fecha de Hospitalización:	<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%; text-align: center;">Dia/Mes/Año</div>	
19	¿Requirió ventilación mecánica asistida?	1.Si	
		2.No	
20	Fecha que requirió ventilación	<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%; text-align: center;">Dia/Mes/Año</div>	
21	Requirió Oxígeno suplementario	1.Si	
		2.No	
22	Fecha que requirió Oxígeno suplementario	<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%; text-align: center;">Dia/Mes/Año</div>	
23	¿Tiene Vacuna COVID 19?	Vacunación COVID 19	
		1.Si	
		2.No	
24	¿Cuántas dosis Tiene?	1.Una	
		2.Dos	
25	Fecha de primera aplicación	<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	
	Fecha de segunda aplicación		
	No recuerda		
		Dia / Mes /Año	
26	Nombre de la Vacuna	1.Pfizer-BioNTech	
		2. Astra Zeneca	
		3. Cansino	
		4. Moderna	
		5. Gamaleya. Sputnik V	
		6.Janssen	
		7. Sinopharma	
		8.Novavax	
		9.Sinovac	
		10.No recuerda	

Anexo 5: Consentimiento Informado  
 “ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN  
 RESPIRATORIA AGUDA GRAVE Y LETALIDAD SECUNDARIA A SARS-CoV-2”

Recoder Salazar Cytllalli<sup>1</sup>, Rocha Rodríguez María Yolanda<sup>2</sup> Julián Bello Gonzalo Ivan<sup>3</sup>, Angulo Camarena Laura Patricia <sup>4</sup>.  
 Consulta Externa de Medicina Familiar; Unidad de Medicina Familiar No. 15 Ermita- Iztapalapa CDMX, Delegación Sur, D.F., Instituto Mexicano del Seguro Social.

 <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL                  DIRECCION REGIONAL CENTRO                  ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA D.F. SUR                  UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NÚMERO 15 PRADO CHURUBUSCO                  COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD</p>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
<b>NOMBRE DEL ESTUDIO</b>	Asociación entre el uso de antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a SARS-CoV-2
<b>PATROCINADOR EXTERNO</b>	No aplica
<b>LUGAR Y FECHA</b>	Ciudad de México a 25 de febrero 2022. UMF 15 "Prado Churubusco" Av. Ermita Iztapalapa 411, Col. Prado Churubusco, Alcaldía Coyoacán C.P. 04320
<b>NÚMERO DE REGISTRO</b>	Pendiente
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO</b>	El investigador me ha informado e invitado a participar en un protocolo de investigación que consiste en conocer cuál es la asociación entre el uso de antidepresivos con el desarrollo de infección respiratoria aguda grave y letalidad secundaria a SARS Cov2 en la Unidad de Medicina Familiar Número 15, Prado Churubusco.
<b>PROCEDIMIENTOS</b>	Se me ha explicado que se me aplicará de forma individual un cuestionario en él que se le realizará unas preguntas sobre mis datos generales como: edad, sexo, escolaridad y ocupación, posteriormente se me aplicará un cuestionario de manera única a ser respondido, interrogando datos relacionados con las características clínicas que presente después de haber estado enfermo por COVID 19 SARS Cov2. Se dará un tiempo de 10 minutos para la realización de la prueba previo consentimiento informado, garantizando la confidencialidad de mis respuestas.
<b>POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS</b>	Investigación de mínimo riesgo (se realizará una encuesta), sin molestia para el participante. Se llevará a cabo en las instalaciones de la Unidad de Medicina Familiar y no representará mayor carga de trabajo, solo una breve distracción de mi actividad laboral. Los datos obtenidos serán tratados de manera anónima y únicamente para fines académicos.
<b>POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO</b>	Entiendo que en este momento no obtendré un beneficio específico, solamente que contribuiré a obtener conocimientos que puedan ayudar en el futuro a personas con la enfermedad de COVID 19
<b>INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO</b>	El investigador se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca del procedimiento que se lleve a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.
<b>PARTICIPACIÓN O RETIRO</b>	Mi participación es voluntaria en este estudio. Es de mi conocimiento que será libre de abandonar este estudio de investigación en el momento que así lo desee.
<b>PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD</b>	El investigador me ha asegurado, que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.
<b>EN CASO DE COLECCIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO (NO APLICA)</b>	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autorizo que se tome la muestra.  Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.  Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<b>EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO PODRÁ DIRIGIRSE A:</b>	
<b>INVESTIGADOR RESPONSABLE</b>	Dra. María Yolanda Rocha Rodríguez Maestra en Ciencias de la Salud, Médico Especialista en Medicina Familiar. Matrícula: 99377276. Lugar de Trabajo: Atención Médica Continua. Adscripción: Unidad de Medicina Familiar No 15, Prado Churubusco. teléfono: 55 25 34 02 83 fax: sin fax Correo electrónico: mayorocha2013@gmail.com Dr. Gonzalo Iván Julián Bello Médico especialista en Epidemiología Matrícula: 97370273. Lugar de Trabajo: Servicio de Epidemiología UMF No 15. Adscripción: Unidad de Medicina Familiar No 15, Prado Churubusco. Teléfono: 55 31 20 99 95 Fax: Sin fax correo electrónico: gonzalo.julian@imss.gob.mx Dra. Laura Patricia Angulo Camarena Médico especialista en Psiquiatría, Matrícula: 98383237 Lugar de trabajo: Consulta externa. Adscripción: Hospital General de Zona 1-A Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías "Venados" Teléfono: 5556050947 Fax: sin fax Correo Electrónico: galadriel_p@yahoo.com
<b>COLABORADORES</b>	Recoder Salazar Cytllalli Médico Residente de la Especialidad en Medicina Familiar Matrícula: 97385664. Adscripción: Unidad de Medicina Familiar No.15, Calzada Ermita Iztapalapa No. 411, Alcaldía Coyoacán, Col. Prado Churubusco C.P. 04320, Ciudad de México. Teléfono. 55 10 03 37 15 e-mail: <a href="mailto:tlalis@hotmail.com">tlalis@hotmail.com</a>
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico <a href="mailto:comision.etica@imss.mx">comision.etica@imss.mx</a>	
_____ Nombre y firma del sujeto.  _____ <b>TESTIGO 1</b> Nombre, dirección, relación y firma.	_____ Cytllalli Recoder Salazar Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento.  _____ <b>TESTIGO 2</b> Nombre, dirección, relación y firma.
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo a las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	
<b>Clave: 2810-009-01</b>	

## Anexo 6: Referencias.

- 1.- Hui Esam David S, Azhar Tariq A D. Mchugh Ziad A. Memishabc Alimuddin Zumla Eskild Petersen, The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronavirus esto global healthThelatest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China, International Journal of Infectious Diseases 91, 2020;264-266 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.
2. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. AAPS J. 2021 Jan 5;23(1):14. Doi: 10.1208/s12248-020-00532-2.
3. Pashaei Y. Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: Could these drugs help fight COVID-19 and save lives. Journal Cline Neurosci. 2021 Jun; 88:163-172.
4. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, Mukhopadhyay S, Stroberg E, Duval EJ, Barton LM, Hajj Hussein I. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Front Public Health. 2020 Jul 29, pp 8:383.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015.
6. Pérez Esparza Rodrigo, Pharmacological treatment of depression: current and future directions, Rev. Fac. Med. (Méx.) vol.60 no.5 Ciudad de México sep./oct. 2017.
7. Diego Cerecero-García, Síntomas depresivos y cobertura de diagnóstico y tratamiento de depresión en población mexicana, Salud pública de México / vol. 62, no. 6, noviembre-diciembre de 2020.
8. <https://coronavirus.gob.mx/wp> Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología, Mayo 2021.

9. Martínez Anaya, Pilar Ramos-Cervantes, Claudia, Vidaltamayo Román, Coronavirus, diagnóstico y estrategias epidemiológicas contra COVID-19 en México, Educación Química UNAM, Vol. 31, No 2 (2020).

10.<https://www.gob.mx/salud/documentos/listado-de-pruebas-de-antigeno-para-sars-cov-2>.

11.<http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/informacion-de-la-vacuna/>. (Fecha de Revisión 18 de octubre 2021).

12.Guía clínica para el tratamiento de la Covid 19 en México, Consenso interinstitucional, actualización: 02 de agosto de 20210.

13.Gandhi Rajesh T, MD, Lynch John B, MD, MPH, y Del Rio Carlos, MD, Covid-19 leve o moderado, N Engl J Med 2020; 383: 1757-1766.

14.Gulati A, Pomeranz C, Qamar Z, Thomas S, Frisch D, George G, Summer R, DeSimone J, Sundaram B. A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. Am J MedSci. 2020 Jul;360(1):5-34.

15.Romo DKJ y cols. Manifestaciones clínicas de la COVID-19, Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Revista Latinoamericana Infectología Pediátrica 2020; 33 (s1): s10-s32

16. Parra A, Juanes A, Losada CP, Álvarez-Sesmero S, Santana VD, Martí I, Urricelqui J, Rentero D. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. Psychiatry Res. 2020 Sep; 291:113254.

17.Javelot H., Llorca PM, Drapier D. Información sobre psicotrópicos y sus adaptaciones para pacientes que padecen trastornos mentales en Francia durante la epidemia de SARS-CoV-2. Encephale. 2020; 46.

18. Brown, et al. El impacto potencial de COVID-19 en la psicosis: una revisión rápida de la investigación contemporánea sobre epidemias y pandemias (2020). Investigación sobre la esquizofrenia, 222, 79–87.

19. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. (2020) Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A living systematic review protocol. PLoS ONE 15(11)
20. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, et al. Uso de GRADE para evaluar la evidencia sobre pronóstico: calificación de la confianza en las estimaciones de las tasas de eventos en amplias categorías de pacientes. *Bmj-BritMed J.* 2015; 350.
21. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Depresivo en el Adulto, México: Secretaria de Salud; 2009.
22. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry.* 2017 May;4(5):409-418.
23. 17. Pérez Verónica, Speranza Noelia, Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) Risk profile of antidepressants selective reuptake inhibitors (SSRIs) *Rev. Urug. med. interna* ISSN: 2393-6797 - Diciembre 2016 N°3: 25-33
24. Vercellino Magda, Philipp Rodolfo, Sexualidad, Depresión y Antidepresivos. ¿Cómo enfrentar este dilema? Revisión comprensiva del uso de psicofármacos en Trastorno Depresivo Mayor y Sexualidad. A comprehensive review of the use of antidepressants drugs in Major Depressive Disorder and Sexuality. *Revista Chilena Neuro-psiquiatría* 2020; 58 (4); 400-412.
25. Párraga Martínez I. Seguimiento de la adherencia al tratamiento antidepresivo en pacientes que inician su consumo. Adherence to patients antidepressant treatment and the factors associated of non compliance. *Aten Primaria.* 2014 Aug-Sep;46(7):357-66.
26. Gobin V, Van Steendam K, Denys D, Deforce D. Selective serotonin reuptake inhibitors as a novel class of immunosuppressants. *IntImmunopharma col.* 2014 May;20(1):148-56.

27. Amitai M, Taler M, Carmel M. The Relationship Between Plasma Cytokine Levels and Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment in Children and Adolescents with Depression and Anxiety Disorders. *J Child Adolescent Psychopharmacology*. 2016 Oct;26(8):727-732.
28. Dragioti E, Solmi M, Favaro A, et al: Association of antidepressant use with adverse health outcomes: A systematic umbrella review. *JAMA Psychiatry* 76 (12):1241–1255, 2019
29. PLM México S.A de C.V. México. PLM. 2016. Disponible en: <http://facmedunam.mx/bmnd/dirijo.php?bib =6>.
30. Andrés Heerlein. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Revista chilena de neuropsiquiatría*. Octubre de 2002 [consultado el 10 de noviembre de 2021]; 40 (Supl. 1): 21-45.
31. Baca Baldomero B, Iruela Cuadrado L. Terapéutica farmacológica (I). Antidepresivos. *Tratado de psiquiatría*. Madrid: Arán Ediciones; 2000.p. 689-699.
32. Mohebbi N, Talebi A, Moghadamnia. Interacciones farmacológicas de medicamentos psiquiátricos y COVID-19. *Clínica básica Neurociencias* 2020 marzo-abril; 11 (2): 185-200.
33. Attademo, L., & Bernardini, F. (2021). Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *The European journal of psychiatry*, 35(1), 62–63.
34. Hoertel, N., Sánchez-Rico, M., Vernet, R. et al. Asociación entre el uso de antidepresivos y la reducción del riesgo de intubación o muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19: resultados de un estudio observacional. *Mol Psychiatry* (2021).
35. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF y col. Fluvoxamina versus placebo y deterioro clínico en pacientes ambulatorios con COVID-19 sintomático: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA*. 2020; 324 (22): 2292–2300.

36. Li Y - C, Bai W - Z, Hashikawa T. El potencial neuroinvasivo del SARS - CoV2 puede ser al menos parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria de los pacientes con COVID - 19 [publicado en línea antes de la impresión del 4 de abril de 2020]. J Med Virol. 10.1002 / jmv.25826