

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Interacciones farmacológicas en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con neumonía grave por COVID-19”

**Tesis que para obtener el Grado de
Especialidad en Anestesiología**

Presenta:

Cynthia Elizabeth Ramírez Quezada

Director:

**Dr. Francisco Valenzuela Priego
M. en C. Julio César Robledo Pascual
M. en G.S. Flor del Pilar González Javier**

Villahermosa, Tabasco.

Diciembre 2021



Of. No. 0896/DACS/JAEP
16 de diciembre de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Cynthia Elizabeth Ramírez Quezada

Especialidad en Anestesiología

Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Candelario Torres Valier, Dr. José Antonio Cadena Limonchi, Dr. Miguel García Fernández, Dr. Julio Cesar Robledo Pascual, Dr. Miguel Valencia, Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego, impresión de la tesis titulada: **"Interacciones farmacológicas en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con neumonía grave por COVID-19"**, para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Anestesiología, donde fungen como Directores de Tesis el Dr. Francisco Valenzuela Priego, Mtro. Julio Cesar Robledo Pascual y la Mtra. Flor del Pilar González Javier.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López

Directora

- C.c.p.- Dr. Francisco Valenzuela Priego.- Director de Tesis
- C.c.p.- Mtro. Julio Cesar Robledo Pascual.- Director de Tesis
- C.c.p.- Mtra. Flor del Pilar González Javier.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dr. Candelario Torres Valier.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. José Antonio Cadena Limonchi.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Miguel García Fernández.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego.- sinodal
- C.c.p.- Dr. Julio Cesar Robledo Pascual.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MCE'XME/mgcc*

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 29 del mes de noviembre del año 2021, la que suscribe, Cynthia Elizabeth Ramírez Quezada alumna del programa de la especialidad en Anestesiología, con número de matrícula 191E76004 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Interacciones farmacológicas en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con neumonía grave por COVID-19”**, bajo la Dirección del Dr. Francisco Valenzuela Priego, M. en C. Julio César Robledo Pascual y M. en G.S. Flor del Pilar González Javier, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: eliramque@hotmail.com Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Cynthia Elizabeth Ramírez Quezada

Nombre y Firma

Sello

DEDICATORIA

A mis padres, por forjarme el carácter que me ha hecho perseverante, responsable y autónoma.

A mi hermano, por permanecer conmigo en la distancia y ser siempre mi soporte infalible ante las dificultades.

Al hospital, que me recibió y me otorgó la gran oportunidad de crecer profesional y personalmente.

A mis maestros, de los cuales he aprendido a través de éstos tres años el arte de la Anestesiología.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia por ser la fuerza y el pilar fundamental, por sus palabras, sus recuerdos, sus críticas constructivas, sus abrazos, sus risas, su credibilidad y su confianza. Los amo.

De igual forma, agradezco a mi director de tesis, el Dr. Francisco Valenzuela Priego, porque como jefe del servicio de Anestesiología también mantuvo siempre su apoyo, a la Dra. Flor del Pilar González Javier que siguió paso a paso éste trabajo y al Dr. Julio César Robledo Pascual por guiarme en el trayecto de mi formación.

Al Hospital Regional de Alta Especialidad “Juan Graham Casasús”, pues es un reconocimiento la gran labor que se realizó durante la pandemia, permitiéndonos protección y sobretodo la libertad de aportar a la sociedad y al gremio médico.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ÍNDICE

RESUMEN	I
ABSTRACT	II
	PÁG.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
4. JUSTIFICACIÓN	26
5. OBJETIVOS	27
6. MATERIAL Y MÉTODOS	28
7. RESULTADOS	36
8. DISCUSIÓN	55
9. CONCLUSIÓN	58
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

RESUMEN

Introducción: Los primeros estudios del SARS-COV2 se enfocaron en la historia natural de la enfermedad y su fisiopatología con el objetivo de realizar y aplicar diferentes propuestas terapéuticas para disminuir el riesgo de daño multiorgánico y mortalidad, esto conllevó al uso de múltiples fármacos aumentando la probabilidad de presentar interacciones farmacológicas con mayor grado de severidad.

Objetivo: Describir la prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con neumonía grave por COVID-19.

Metodología: Es un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal. Se registró el tratamiento farmacológico de 100 pacientes que ameritaron soporte ventilatorio mecánico invasivo y se identificó a través de la plataforma *drugs.com* las interacciones farmacológicas de gravedad mayor o moderada, obteniendo el tipo de interacción farmacodinámica, la interacciones con anestésicos intravenosos, el órgano blanco afectado, sus efectos clínicos y su relación con la mortalidad. El análisis descriptivo se realizó con el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se identificaron 46 interacciones farmacológicas de las cuales el 78.3% fueron de gravedad moderada y el 21.7% de gravedad mayor. El sistema cardiovascular fue el sistema más afectado (43.5%) siendo la hipotensión el síntoma más frecuente y la prolongación del intervalo QT el más severo. La mortalidad fue de un 73% y su asociación con interacción mayor fue de 71%.

Conclusión: Se requiere del uso racional de la terapia farmacológica para no superar el riesgo sobre el beneficio y aumentar la probabilidad de mayor morbilidad y mortalidad, una vigilancia dirigida cuando se usan fármacos con interacción mayor y moderada descrita y un estudio más amplio con variables que permitan un análisis enfocado en el comportamiento de cada paciente.

ABSTRACT

Introduction: The first SARS-COV2 studies focused on the natural history of the disease and its pathophysiology with the aim of carrying out and applying different therapeutic proposals to reduce the risk of multi-organ damage and mortality, this led to the use of multiple drugs increasing the probability of presenting drug interactions with a higher degree of severity.

Objective: To describe the prevalence of drug interactions in patients under invasive mechanical ventilation with severe COVID-19 pneumonia.

Methodology: It is an observational, descriptive, prospective, longitudinal study. The pharmacological treatment of 100 patients who required invasive mechanical ventilatory support was recorded and drug interactions of greater or moderate severity were identified through the drugs.com platform, obtaining the type of pharmacodynamic interaction, interactions with intravenous anesthetics, the target organ affected, its clinical effects and its relationship with mortality. Descriptive analysis was carried out with the SPSS statistical program.

Results: 46 drug interactions were identified, of which 78.3% were of moderate severity and 21.7% of major severity. The cardiovascular system was the most affected system (43.5%), hypotension being the most frequent symptom and prolongation of the QT interval the most severe. Mortality was 73% and its association with greater interaction was 71%.

Conclusion: The rational use of pharmacological therapy is required to not exceed the risk over the benefit and increase the probability of greater morbidity and mortality, a targeted surveillance when using drugs with a greater and moderate interaction described and a larger study with variables that allow an analysis focused on the behavior of each patient.

1. INTRODUCCIÓN

La falta de un tratamiento respaldado por suficiente evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas y modificaciones rápidas de los protocolos. Recientes revisiones y editoriales han destacado la falta de terapias probadas y la necesidad de ensayos clínicos que permitan establecer pautas de tratamiento basadas en la evidencia.

Se ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas. La fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga vírica, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo. En una segunda fase, predominaría la respuesta inflamatoria (incluso hablándose de tormenta de citoquinas), donde los fármacos antiinflamatorios tendrían mayor importancia. Sin embargo, esta teoría no se ha podido confirmar hasta el momento.

Aunado al uso de medicamentos involucrados en el proceso fisiopatológico se agregan el uso de medicamentos de soporte ventilatorio y procedimientos invasivos que se destacan por su alto grado de dolor que puede inducir cambios leves o graves en la fisiología cardiovascular a través de respuestas reflejas o nociceptivas, como el uso de opioide, bloqueador neuromuscular e inductores, que requieren los pacientes críticos aumentando todavía más la posibilidad de interacciones farmacológicas y el riesgo de interacciones mortales.

ANTECEDENTES

Las interacciones farmacológicas constituyen los pilares de la tríada básica de la anestesia y su conocimiento contribuye a tener unas bases sólidas en la administración de medicamentos. Y es muy frecuente observar que la incidencia de las enfermedades crónicas guarda una relación directamente proporcional con el envejecimiento de la población y la coexistencia de comorbilidades que derivan a la prescripción de varios medicamentos. La polimedición constituye un problema de salud pública y esta situación desencadena una serie de consecuencias negativas. Estudios recientes han estimado entre un 10 y 20% de los ingresos hospitalarios es debido a una interacción medicamentosa.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 COVID-19

Es una enfermedad respiratoria de origen viral causada por la familia *Coronaviridae*. Esta familia de virus (150-160 nm, esféricos, con una hebra de ARN) pueden causar enfermedades tanto en animales como humanos (Aragon-Nogales R, 2020). En los humanos causa desde resfriados, hasta enfermedades graves como MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), SARS (síndrome respiratorio agudo grave) y COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). Los virus causantes de estas enfermedades se denominan MERS-CoV, SARS-CoV y 2019-nCoV (de sus siglas en inglés, 2019 novel coronavirus), respectivamente. El genoma del SARS-CoV-2 (antes 2019-nCoV) tiene un genoma más parecido al SARS-CoV que el MERS-CoV. El dominio de unión del ARN de la proteína S o glicoproteína de superficie, tiene 2 subunidades que le permiten adherirse e ingresar a la célula huésped; en el humano, el receptor para el SARS-CoV-2 podría ser la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), similar al SARS-CoV (Kannan, Shaik Syed Ali, Sheeza, & Hemałatha, 2020) Figura 1.

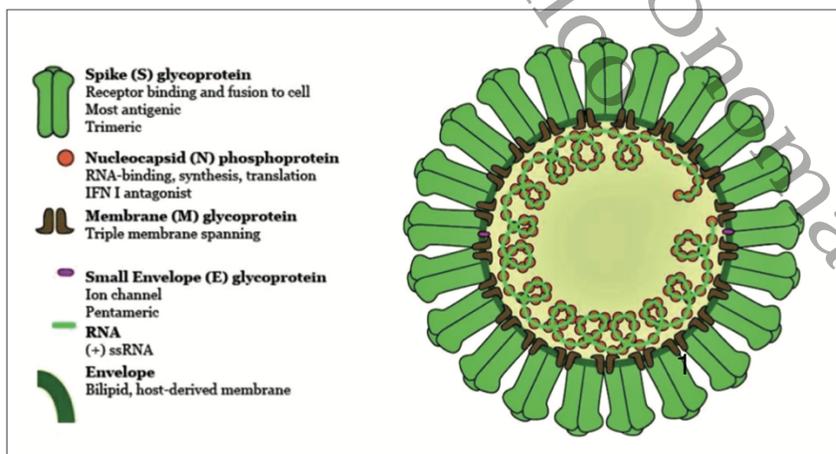


Figure 1. Coronavirus schematic diagram. (Courtesy from Dr. Ian M Mackay, Ph.D.).

Figura 1. Morfología de SARS-COV-2.

2.2. EPIDEMIOLOGIA

En diciembre del año 2019 en Wuhan, China, fueron admitidos pacientes a nosocomios con el diagnóstico inicial de neumonía. A finales del mes de diciembre del 2019 y en menos de 10 días, 5 pacientes presentaron síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA), de los cuales 1 paciente falleció. A la fecha del 2 de enero del año 2020, 41 pacientes fueron confirmados positivos para COVID-19, y la mitad tenían comorbilidades crónico-degenerativas (enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes). A la fecha del 25 de enero del 2020, un total de 1975 pacientes fueron confirmados y 56 muertes reportadas en las provincias de China. El 30 de enero del 2020 se reportó el primer caso de transmisión humano-humano de COVID-19 en Estados Unidos de América (EUA) (Hamid, Mir, & Rohela, 2020). Hasta el 13 de febrero del 2020, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reportaron 46,997 casos a nivel global, de los cuales el 99% fueron confirmados en China y 2-3% habían fallecido. Por lo tanto, fue catalogada como emergencia de salud pública a nivel mundial (Palacios Cruz, Santos, Velázquez Cervantes, & León Juárez, 2020). El 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarada una pandemia mundial (Suárez, Suarez Quezada, Oros Ruiz, & Ronquillo De Jesús, 2020). El número de casos confirmados por millón en el mundo al 4 de abril del 2020 se representa en la figura 2.

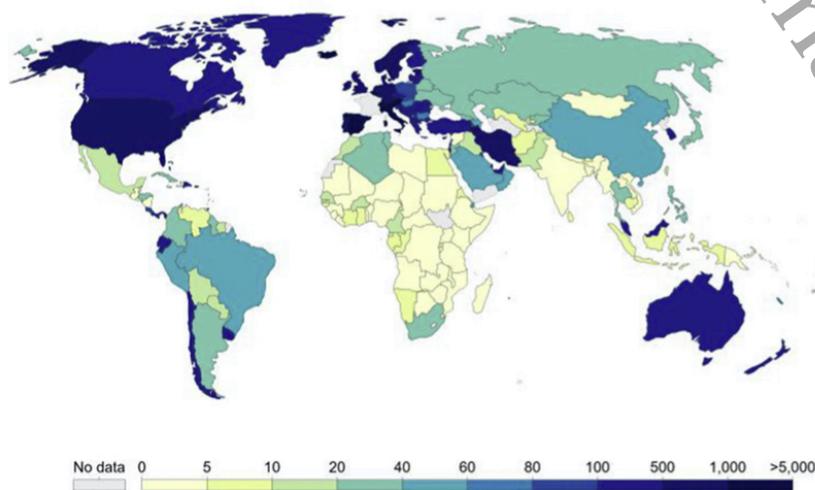


FIG. 1. Total confirmed cases of COVID-19 per million people around the globe as on 4th April, 2020 (European CDC).

Figura 2. Número de casos por millón confirmados al 04 de abril del 2020.

2.3 EPIDEMIOLOGIA EN MÉXICO

El primer caso positivo de COVID-19 en México se reportó el 27 de febrero del 2020. Desde esa fecha, hasta el 30 de abril del 2020, se reportaron 19,224 casos. De los cuales el 58.18% (11,181) corresponden al género masculino y 41.82% (8,038) al género femenino. La edad media fue de 46 años, con un rango de edad de 0-104 años. Del total de sujetos reportados como positivos, el 60.53% (11,637) fueron pacientes ambulatorios. El 39.47% (7,587) fueron pacientes hospitalizados por presentar datos de gravedad. En la misma fecha, se reportaron 1,859 decesos (9.67%) y 5,728 pacientes continuaban hospitalizados. De los pacientes hospitalizados, 3,068 sujetos presentaron un cuadro de gravedad y 875 pacientes se encontraban intubados con ventilación mecánica asistida. Entre los fallecidos, las comorbilidades presentadas fueron hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. La figura 3 muestra la distribución de casos confirmados por estados del país. La figura 4 muestra el número de fallecimientos de México por estados (Suárez et al., 2020).



Figura 3. Distribución de paciente confirmados por laboratorio con infección por COVID-19 en México por estado.

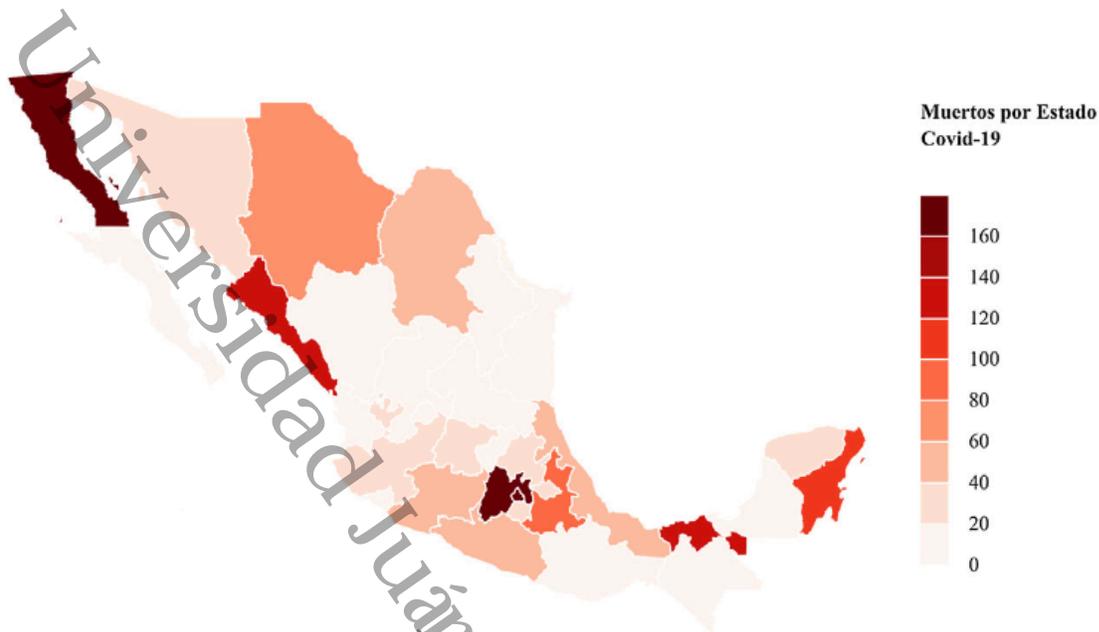


Figura 4. Distribución de decesos por COVID-19 en México por estados.

Al 03 de junio de 2021, en México se confirmaron 2,426,822 casos totales y 228,362 defunciones totales por COVID-19, con una tasa de incidencia de casos acumulados de 1881.7 por cada 100,000 habitantes. Las 10 primeras entidades que acumulan el mayor numero de casos son: Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo León, Jalisco, Puebla, Sonora, Querétaro, Tabasco y Coahuila, que en conjunto conforman mas de dos tercios (67%) de todos los casos acumulados registrados en el país.

La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio en hombres (50.1%). La mediana de edad en general es de 42 años.

La distribución por sexo de las defunciones confirmadas muestran un predominio del 62% en hombres. la mediana de edad en los decesos es de 64 años. Las defunciones totales reportadas en Tabasco fue de 4259.

2.4 CLÍNICA DE PACIENTE COVID-19

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 son diversas, varía desde fases asintomáticas, hasta síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. La sintomatología más común incluye fiebre, tos, faringitis, cefalea, astenia, adinamia, dolor muscular, rinorrea, diarrea, náuseas, vómito y dificultad respiratoria. Conjuntivitis también ha sido reportada (Chen et al., 2020). Además, la sintomatología reportada es indistinguible de otras infecciones respiratorias. En un menor porcentaje de pacientes, al final de la primera semana de evolución, la enfermedad puede progresar a neumonía, falla respiratoria y muerte. Esta progresión está asociada con el aumento de citosinas inflamatorias incluidas IL-2, IL-7, IL-10 FNT- α , entre otras (tormenta inflamatoria) (Huang et al., 2020).

La evolución de la enfermedad difiere en los pacientes. Sin embargo, se reporta una mediana de 5 días desde el inicio de los síntomas hasta la presencia de la disnea; una mediana de tiempo de hospitalización de 7 días y el SDRA con mediana de 8 días. La necesidad de cuidados intensivos fue en el 25-30% de los pacientes afectados (Xu et al., 2020). Las complicaciones observadas incluyeron insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, estado de choque y lesión renal aguda. La recuperación comenzó en la segunda o tercera semana. La duración media de la estancia hospitalaria en los que se recuperaron fue de 10 días. Los resultados adversos y la muerte son más comunes en los pacientes de la tercera edad (>60 años) y en aquellos con comorbilidades subyacentes (50 a 75% de los casos fatales). La tasa de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados osciló entre el 4 y el 11% (Wang et al., 2020). Se estima que la tasa global de letalidad oscila entre el 2 y el 3% (Singhal, 2020).

2.5 ATENCIÓN DEL PACIENTE COVID-19

A la fecha, no hay medicamentos registrados o vacuna para tratar y/o prevenir la enfermedad de COVID-19. Sin embargo, el manejo se basa en terapias de soporte, tratamiento para los síntomas, y prevención de la falla respiratoria (Pascarella et al., 2020). La tabla 1 resume aspectos clínicos de la enfermedad y su terapéutica sugerida por grados de severidad.

Tabla 1.

Protocolo de atención del paciente con COVID-19 por grado de severidad.

Fenotipo	1	2	3	4	5
Síntomas y manifestaciones clínicas	Fiebre, síntomas respiratorios leves; opacidades radiológicas	Fiebre + SpO ₂ <93%	Fiebre; hipoxia severa (SpO ₂ <88%), pero responde con alto flujo de O ₂ (SpO ₂ ≥ 93% con O ₂ a 10-15 L/min)	Alta probabilidad de evolución invasiva para mantener niveles aceptables de SpO ₂	SDRA
Severidad	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad pre-crítica	Enfermedad crítica	
Localización	Aislamiento en casa	Hospitalización	Hospitalización en terapia intermedia	Hospitalización en terapia intermedia o intensiva	Hospitalización en terapia intensiva

Soporte vital / tratamiento respiratorio	Tratamiento sintomático; oxigenación por PN, mascarilla reservorio o CNAF	Tratamiento sintomático; oxigenación por PN, mascarilla reservorio o CNAF	Oxigenación por PN, mascarilla reservorio o CNAF para alcanzar SpO ₂ meta ≥ 93%	Iniciar CPAP/ ventilación no invasiva con SpO ₂ meta > 93% Si no se alcanza la meta en 2 horas, evolución al fenotipo 5 Si no se alcanza la meta en 30 minutos, evolución al fenotipo 4	Intubación endotraqueal; ventilación mecánica con valores altos de PEEP y cambios de posición
---	---	---	--	--	---

Terapia antiviral	Ninguna	Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir o remdesivir
--------------------------	---------	---------------------	----------------------------------

Abreviaturas. CNAF, cánula nasal de alto flujo; PN, puntas nasales SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO₂, saturación periférica de oxígeno.

Pascarella, G., Strumia, A., Piliego, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., . . . Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*, 288(2), 192-206.

Los tratamientos farmacológicos son derivados de los fármacos empleados durante las pandemias de SARS-CoV, MERS-CoV o de estudios *in vitro*. Algunos ensayos clínicos de posibles tratamientos para COVID-19 están en desarrollo, y son basados en antivirales, antiinflamatorios, fármacos inmunomoduladores, antioxidantes y otras

terapias (Vijayvargiya et al., 2020). Los fármacos utilizados están fundamentados por su participación en la vía inflamatoria del SARS-CoV-2 (figura 5).

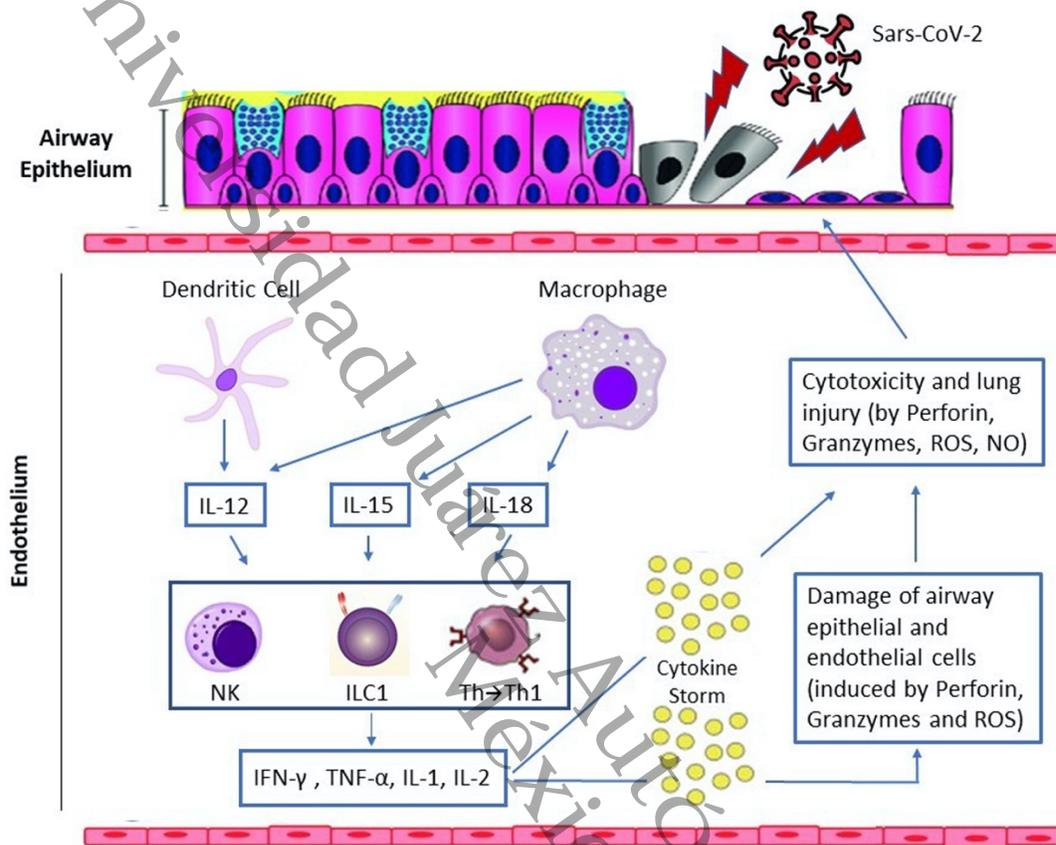


Figura 5. Vía inflamatoria del virus SARS-CoV-2.

Por otra parte, hay poca evidencia del uso de antibióticos para prevenir superinfecciones. Aunque los reportes indican que alrededor del 15% de los pacientes fallecen con infecciones secundarias propensas a desarrollarse en el ámbito hospitalario (Ruan, Yang, Wang, Jiang, & Song, 2020). El uso de esteroides ha sido controversial (Russell, Millar, & Baillie, 2020); y la terapia con anticoagulación es recomendable en pacientes en estadios iniciales, especialmente cuando el valor del dímero D es 4 veces mayor al valor de referencia. La infección, la inflamación, y otras enfermedades que causen activación de la coagulación, son factores de riesgo para eventos isquémicos y coagulación intravascular diseminada (Lin, Lu, Cao, & Li, 2020).

La terapia con oxígeno suplementario se requiere en presencia de hipoxia ($SpO_2 < 93\%$); además si los síntomas de dificultad respiratoria aguda son evidentes. El oxígeno es administrado por puntas nasales, mascarillas con bolsa reservorio, cánulas nasales de alto flujo (CNAF), mascarilla facial o ventilación no invasiva (presión positiva continua a la vía respiratoria, CPAP) (Pascarella et al., 2020).

Cuando no se alcanza el nivel meta de saturación periférica de oxígeno (SpO_2 93-96%) y se desarrolla insuficiencia respiratoria ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$, presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno), se requiere de ventilación mecánica invasiva (VMI) e intubación endotraqueal (Arabi, Fowler, & Hayden, 2020). La intubación endotraqueal debe priorizarse en pacientes con baja saturación periférica de oxígeno, pacientes hospitalizados con deterioro de la función respiratoria, agravamiento de los síntomas de dificultad respiratoria o falla multiorgánica. Además, se debe considerar el uso de técnicas avanzadas, como el uso de un PEEP alto (presión positiva al final de espiración), presión y volumen limitados en la ventilación, uso de relajantes neuromusculares, y cambios posturales (pronación) (Fan et al., 2017).

2.6 VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica es la intervención que puede salvar vidas en pacientes con falla respiratoria y/o compromiso circulatorio. Se denomina ventilación mecánica (VM) a todo procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para ayudar o sustituir la función ventilatoria, mejorar la oxigenación e influir en la mecánica pulmonar. La VM no es la terapéutica final, es un apoyo vital que sustituye la función ventilatoria hasta que la lesión o alteración funcional por la cual se indicó se restaura.

Antes de la intubación endotraqueal, es necesario identificar factores que determinen una intubación difícil. La pre-oxigenación es esencial y distintas técnicas como ventilación no invasiva o cánulas nasales de alto flujo han sido propuestas como útiles

en pacientes con enfermedades severas. Para evitar aspiración gástrica, se recomienda una secuencia de intubación rápida posterior al uso de sedantes y bloqueadores neuromusculares (Pham, Brochard, & Slutsky, 2017).

2.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Se entiende por interacción farmacológica a la acción de un fármaco sobre otro, de manera que éste experimenta un cambio en sus efectos farmacológicos, o bien, como la capacidad que tiene un fármaco de alterar los efectos farmacológicos de otro que se administre simultáneamente e involucra cualquier efecto que aparezca con la administración de más de un fármaco. Se ha publicado que siempre que se asocien dos o más medicamentos en un paciente es posible esperar un efecto diferente al obtenido cuando se usan estos fármacos independientemente.

En un artículo acerca de interacciones medicamentosas y anestesia se redacta el reporte de Sánchez Arredondo quien publicó que cuando un paciente utiliza 6 fármacos, la probabilidad de interacción farmacológica es aproximadamente 5%, mientras que Franco Yepes, señaló que se incrementa a 10% en aquellos pacientes que reciben entre 6 y 8 medicamentos y es mayor de 40% cuando se recibe entre 10 y 20 medicamentos diferentes.

Las interacciones farmacológicas se producen por dos mecanismos diferentes y con base a ello se clasifican en interacciones farmacodinámicas: se modifica la respuesta del órgano efector, ocasionando fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de receptores; e interacciones farmacocinéticas: uno de los fármacos modifica procesos de absorción, metabolismo, distribución o eliminación del otro.

2.7.1. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS.

2.7.1.1 Las interacciones aditivas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A son iguales a los de una dosis del medicamento B, y a su vez, son iguales a la suma de la mitad de la dosis de A más B.

2.7.1.2 Las interacciones sinérgicas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son menores que los que se obtendrían con la suma de la dosis de A y la de B.

2.7.1.3 La interacción antagónica se presenta cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son mayores que los que se obtendrían con la suma de las dosis de A y de B.

2.7.2. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.

Los procesos que modifican las interacciones farmacológicas por vía intravenosa son distribución, metabolismo y eliminación.

Una vez que el medicamento llega al compartimento central, al torrente circulatorio, se distribuye por todo el organismo hasta llegar a los receptores para realizar su efecto terapéutico, pero también los efectos adversos.

La magnitud de la respuesta farmacológica, sea terapéutica o tóxica, se relaciona con la concentración del fármaco en los lugares donde actúa, de esa manera la efectividad y seguridad de muchos de los medicamentos objeto de la interacción puede

establecerse por los valores de las concentraciones plasmáticas, dicha monitorización permite, además, establecer la frecuencia con que debe administrarse un fármaco.

La concentración mínima eficaz (CME) es aquella por encima de la cual suele observarse efecto terapéutico. La concentración mínima tóxica (CMT) es aquella por encima de la cual suelen observarse efectos tóxicos. La distancia entre CMT y CME nos da el intervalo terapéutico de un medicamento.

2.7.2.1 DISTRIBUCIÓN.

Los medicamentos, una vez han alcanzado el torrente circulatorio, se desplazan de forma libre o unida a las proteínas plasmáticas. De todas las proteínas, la albúmina es la principal proteína que tiene como función ser vehículo de fármacos en el organismo. Constituye más de la mitad de las proteínas en sangre.

La administración de dos fármacos con un alto grado de unión a proteínas puede causar toxicidad por aumento de exposición al fármaco con menor afinidad, al aumentar la proporción de fármaco libre, el farmacológicamente activo.

2.7.2.2 METABOLISMO.

El metabolismo y la excreción, son los responsables de la eliminación del medicamento del organismo. El metabolismo causa cambios en la estructura molecular de los medicamentos y produce metabolitos que, normalmente, son menos activos y más hidrosolubles, para facilitar su eliminación.

La biotransformación de fármacos suele llevarse en dos fases. Las reacciones de fase 1 consisten en reacciones de oxidación o de reducción, que alteran o crean nuevos

grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis, que rompen enlaces ésteres o amidas liberando también grupos funcionales.

Estos cambios producen normalmente un aumento de la polaridad de la molécula y determinan algunos de estos resultados:

- Inactivación. Conversión de un fármaco activo en otro inactivo.
- Conversión de un fármaco inactivo en otro activo. El producto original se denomina pro-fármaco.
- Conversión de un fármaco activo en otro activo, con actividad terapéutica similar o distinta a la del fármaco original.
- Conversión de un fármaco activo en otro, cuya actividad puede ser tóxica.

En la fase II, los fármacos o los metabolitos obtenidos en la fase I se unen a una serie de moléculas endógenas, que los hacen más solubles. Suelen ser reacciones de conjugación en las que se emmascara un grupo funcional por la adición de nuevos radicales. La unión con acetilo, sulfato, glucurónico o ciertos aminoácidos, incrementa, aún más, la polaridad del fármaco y le permiten ser más fácilmente excretado.

Los enzimas más conocidos son las glucuronosiltransferasas (UGT), la N-acetiltransferasa (NAT), las sulfotransferasas (ST) y las metiltransferasas (MT).

2.7.2.3 VARIABILIDAD METABÓLICA.

Una de las características de los enzimas metabólicos, tanto los de fase I como los de la fase II es su variabilidad. Pueden variar por la presencia de otras moléculas, entre ellas algunos fármacos, o por la situación clínica del paciente. Debido a esta variación puede disminuir o aumentar la actividad enzimática. Este fenómeno se denomina

inhibición o inducción enzimática, y la consecuencia puede ser una interacción farmacológica.

2.7.2.4 INHIBICIÓN ENZIMÁTICA.

La inhibición enzimática es la pérdida de la capacidad metabólica que presenta un isoenzima ante la presencia de inhibidores enzimáticos. Cuando el fármaco objeto, sustrato de este isoenzima, se encuentra con el sistema enzimático inhibido, se metaboliza en menor cantidad o más lentamente, aumentando la exposición al fármaco y el riesgo de toxicidad.

La inhibición más frecuente es la competitiva, que se da cuando dos fármacos van al mismo sitio activo. El de mayor afinidad se une al receptor, impidiendo que lo haga el otro y que se metabolice. También puede ocurrir cuando la unión del inhibidor se une a otra zona y modifica el receptor, impidiendo que el sustrato, fármaco objeto se metabolice. Es una inhibición no competitiva.

La inhibición también puede ser reversible o irreversible. En el caso de la inhibición irreversible se precisa una nueva síntesis enzimática, por lo que las consecuencias pueden ser mayores, ya que el efecto dura hasta que se sintetizan de nuevo. Es el caso de los macrólidos claritromicina, eritromicina y troleandomicina.

2.7.2.5 INDUCCIÓN ENZIMÁTICA.

La inducción es el efecto contrario. Puede deberse a un aumento de la síntesis de los enzimas proteicos o a una disminución de su degradación proteica. El aumento de la síntesis enzimática es el resultado de un aumento de la formación del ARN mensajero (transcripción) o en la translación de éste a proteína.

En la mayoría de los casos, la inducción de los enzimas CYP por inductores prototipo conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. La inducción es selectiva, de forma que los agentes xenobióticos inductores provocan la inducción de CYP específicos, a excepción del etanol que induce el CYP2E1 por un mecanismo no transcripcional. Normalmente, se activan proteínas específicas intracelulares, que suelen comportarse como receptores nucleares.

Una vez asociado el inductor al receptor, el complejo se traslada al núcleo, donde interactuará como un elemento de respuesta específico para cada CYP.

2.7.2.6 FARMACOGENÉTICA. POLIMORFISMOS.

La variabilidad genética también se denomina polimorfismo, y se ha asociado con las diferencias étnicas, lo que se explica por la adaptabilidad del organismo para metabolizar las sustancias del entorno.

Mayoritariamente, todos los individuos tienen dos copias o alelos de cada gen. El par de alelos más frecuente se denomina "tipo salvaje" (wild type). Cuando se dan variantes en los alelos salvajes se producen los polimorfismos genéticos. Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o hay una menor cantidad de los funcionantes, nos encontramos ante un metabolizador lento, con menos capacidad para biotransformar los sustratos. Por el contrario, cuando hay copias extras de los alelos, nos encontramos ante metabolizadores rápidos o ultrarrápidos, según el grado de variabilidad.

2.7.3 EXCRECIÓN.

La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo. Los órganos encargados son los riñones, hígado, sistema biliar e intestinos.

2.7.3.1 RENAL.

El riñón es el órgano más importante en la excreción, especialmente de los fármacos y metabolitos hidrosolubles. Los tres principales sistemas utilizados son la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular.

Las alteraciones en la excreción renal de medicamentos puede deberse a variación del pH de la orina (reabsorción pasiva), a variaciones de la secreción tubular de fármacos (activa) y a la variación del flujo renal.

Las interacciones referentes a la eliminación son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo, o con la absorción, ya que las interacciones clínicamente significativas sólo se producirán si afectan a moléculas farmacológicamente activas.

2.7.3.2 BILIAR.

La excreción biliar se produce siempre con gasto energético, ya que se realiza por transporte activo en el epitelio biliar en contra de un gradiente de concentración. La glucuronidación del fármaco a nivel hepático facilita la excreción biliar.

Al depender de un receptor, éste puede ser bloqueado por sustancias con propiedades físico-químicas similares, lo que favorece la aparición de interacciones farmacológicas. La excreción biliar se da sobre todo en fármacos de peso molecular superior a 300 y que presentan grupos polares y/o lipófilos.

2.7.3.3 INTESTINAL.

Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre al interior del intestino por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. También existen sistemas de transporte de membrana, como la Gp-P, que facilitan la excreción.

Los fármacos que se eliminan sin transformar a la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal, y algunos metabolitos, pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración.

2.8. HERRAMIENTA WEB DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Hay diversas herramientas en formato de plataforma web para dictaminar las recomendaciones de uso de los fármacos de acuerdo a la severidad de la interacción medicamentosa, la que se utilizó es de la página drugs.com, que brinda acceso a información de atención médica diseñada para una audiencia profesional, proveniente de los agentes como la Sociedad Estadounidense de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP), FDA, Truven Health Analytics, Harvard Health y Identificar Multum. La clasificación se basa en la evidencia de interacción clínica y se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de interacciones farmacológicas

Mayor	Muy clínicamente significativo. Evite las combinaciones; el riesgo de la interacción supera el beneficio.
Moderado	Moderadamente clínicamente significativo. Por lo general, evite las combinaciones; utilícelo solo en circunstancias especiales.
Menor	Mínimamente clínicamente significativo. Minimizar el riesgo; evaluar el riesgo y considerar un medicamento alternativo, tomar medidas para eludir el riesgo de interacción y/o establecer un plan de monitoreo.
Desconocido	No hay información de interacción disponible.

2.9. FÁRMACOS ANESTÉSICOS UTILIZADOS PARA PACIENTES EN VENTILACION MECANICA POR COVID-19

2.9.1 INDUCTORES

2.9.1.1 DEXMEDETOMIDINA

Es un agonista altamente selectivo para el receptor alfa-2-adrenérgico. La sedación es dosis-dependiente de los bolos IV administrados. Los efectos sedantes de la infusión de dexmedetomidina han sido demostrados tanto en individuos sanos como pacientes en terapia intensiva. La inducción del sueño se origina por la disminución en los disparos de neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus y activación de vías promotoras de movimientos no REM; simulando la fase 2 del sueño (Keating, 2015). El uso de este fármaco ha sido sugerido para ansiedad, sedación, efectos analgésicos, sin la inducción del la supresión respiratoria incluso con el tratamiento con opioides en la unidad de cuidados intensivos (Shelly, Mendel, & Park, 1987).

Los efectos adversos de este fármaco corresponden a alteraciones hemodinámicas, hipertensión y bradicardia cuando es administrado en bolos IV. Aunque la hipotensión ha sido asociado con la infusión continua de dexmedetomidina (Gommers & Bakker, 2008). Dexmedetomidina es comúnmente usado en sedación a corto plazo (menos de 24 horas), pero se ha reportado que puede utilizarse hasta 120 horas (Pandharipande et al., 2007). Además, ha sido comparado con midazolam o propofol en estudios piloto para mantener los efectos sedantes a largo plazo, considerando los efectos hemodinámicos, días de estancia en unidad de terapia intensiva y mortalidad (Jakob et al., 2012); aunque con resultados controversiales cuando se utiliza para procedimientos quirúrgicos (Hoy & Keating, 2011); siendo un opción viable en comparación con midazolam (Barends, Absalom, van Minnen, Vissink, & Visser, 2017). Por otro lado, hay estudios que demuestren su eficacia en pacientes con COVID-19, donde se plantea que mejora la vasoconstricción pulmonar hipoxica y mejora la relacion ventilación/perfusión; esto debido a sus propiedades antiinflamatorias (Jain, Lamperti, & Doyle, 2020; Stockton & Kyle-Sidell, 2020). Asimismo, se compara con midazolam en pacientes con COVID-19 cuando se utiliza ventilación no mecánica, sugiriendo a dexmedetomidina como el fármaco más eficaz y seguro, aunque es necesario monitorizar la frecuencia cardiaca y la presión arterial. En este sentido, se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis y plantear los beneficios antiinflamatorios en paciente con ventilación mecánica (Xie et al., 2020).

2.9.1.2 PROPOFOL

Es un anestésico ampliamente utilizado en terapia intensiva. Actúa en el receptor GABA. Posee propiedades sedantes, hipnóticas y amnésicas dependiente de las dosis. Es altamente lipofílico y cruza la barrera hematoencefálica, tiene efecto rápido desde su administración intravenosa (1-5 minutos). En estudios clínicos en pacientes que requieren sedación en la unidad de cuidados intensivos, propofol provee una sedación similar a midazolam, con una tasa de recuperación más rápida con propofol. Incluso en periodos prolongados de sedacion (>72 horas). La recuperación del efecto sedante es

rápida debido a su alta distribución por los tejidos y eliminación metabólica (renal) (Jacobi et al., 2002). En pacientes con trauma craneoencefálico, propofol reduce la presión intracraneal. Este asociado con buena estabilidad hemodinámica, pero induce una disminución de la presión arterial y frecuencia cardiaca de manera dosis-dependiente. La administración en bolo IV puede causar hipotensión y las infusiones lentas son más recomendadas (McKeage & Perry, 2003). Los efectos secundarios de propofol incluyen dolor en el sitio de inyección, hipertrigliceridemia, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, pancreatitis, acidosis, síndrome de infusión y síntomas neuroexcitatorios (Sessler & Varney, 2008). Se ha reportado que propofol tiene propiedades antiinflamatorias y reduce la infiltración de neutrófilos en los pulmones (Taniguchi, Yamamoto, Ohmoto, Ohta, & Kobayashi, 2000). Además, inhibe la agregación plaquetaria (De La Cruz, Páez, Carmona, & De La Cuesta, 1999). Otros reportes comentan que atenúa la disfunción endotelial inducida por angiotensina 2. Estos hallazgos sustentan el uso de propofol en pacientes con COVID-19 (Senthilkumaran, Koushik, Sanjay, & Thirumalaikolundusubramanian, 2020). Aunque hay resultados controversiales (Lönnqvist et al., 2020; Sharma, 2020; Yamamoto, 2020).

2.9.1.3. MIDAZOLAM

Es un fármaco de la familia benzodiazepina, es ampliamente utilizado en terapia intensiva como sedante, analgésico y amnésico. El midazolam se puede utilizar en pacientes con insuficiencia cardiaca o respiratoria y en neurocirugía (Bolon, Boulieu, Flamens, Paulus, & Bastien, 2002). Asimismo, se usa para sedación antes de procedimientos médicos de diagnóstico y terapéuticos. Tiene un inicio de acción rápida (0.5-5 minutos) y una duración corta (2 horas). Este fármaco se oxida en el hígado y el principal metabolito activo (alfa-1-hidroximidazolam) provoca depresión del sistema nervioso central y pocos efectos adversos (Conway, Rolley, & Sutherland, 2016). Midazolam puede administrarse vía oral, intravenosa, intranasal e intramuscular. En pacientes de terapia intensiva, aumenta la vida media de eliminación, especialmente en

pacientes con falla renal o disfunción hepática (Nordt & Clark, 1997). Sin embargo, hay poca evidencia de su efectividad en pacientes con COVID-19 y ha sido utilizado como agente paliativo (Lovell et al., 2020).

2.9.2 INDUCTORES

2.6.2.1 TRAMADOL

Es el analgésico de preferencia debido a su menor incidencia de depresión respiratoria. Es un analgésico de acción central que posee propiedades agonistas del receptor mu para opioides y activa la inhibición espinal monoaminérgica del dolor en las vías antinociceptivas espinales (Lee, McTavish, & Sorkin, 1993).

El uso de tramadol en unidades de terapia intensiva ha sido evaluado en combinación con otros fármacos para evaluar su efecto analgésico y disminuir efectos secundarios. Yarramelle y colaboradores en el año 2018 demostraron que la coadministración de tramadol y ondasetrón en pacientes en la unidad de terapia intensiva es práctico para tratar el dolor, utilizando menores dosis y obteniendo analgesia sin efectos adversos como náusea, vómito y sedación (Yarramalle et al., 2018). Sin embargo, a la fecha pocos estudios demuestran el uso de tramadol como sedoanalgesia en pacientes con COVID-19 para requerir menor uso de sedación.

2.6.2.2 FENTANIL

Es un analgésico opioide semi-sintético 50 a 100 veces más potente que la morfina. Su administración es objeto de estudio en el manejo del dolor crónico (Grass, 1992).

En diversos estudios se ha demostrado que el fentanil participa en la unión transmembranal al receptor opioide mu, desencadenando la cascada de activación

intracelular opioide (Sirohi, Dighe, Walker, & Yoburn, 2008). Su efecto inicia después de 1-2 minutos de su administración intravenosa, siendo ideal para la intubación orotraqueal. Causa menos inestabilidad hemodinámica en comparación con morfina porque no libera histamina. Además, se reporta rigidez de la pared torácica con el uso en bolo IV de fentanil, el cual puede ser reversible con la infusión lenta IV de naloxona o un agente relajante como rocuronio. (Donato, Rao, & Lewis, 2019)

Existen estudios que comparan el uso de fentanil con morfina como agentes sedoanalgésicos en pacientes que requieren ventilación mecánica (Casamento & Bellomo, 2019). En este sentido, en estudios controlados en niños con ventilación mecánica, se ha demostrado que se requiere un aumento de dosis de opioides y sedantes cuando requieren de apoyo ventilatorio por más de 3 días de intubación (Anand et al., 2013). Por otro lado, al comparar fentanil con remifentanil en paciente hospitalizados en la unidad de terapia intensiva, ambos fármacos tienen un efecto sedante y una rápida recuperación (Panahi et al., 2018). Actualmente en pacientes con COVID-19, hay poca evidencia de su uso o efectos adversos como agente sedante o analgésico.

2.9.3 BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Los agentes bloqueadores neuromusculares (NMBAs, neuromuscular blocking agents) causan relajación por bloqueo de la transmisión de los impulsos nerviosos en la placa neuromuscular. En situaciones fisiológicas, en la placa neuromuscular, acetilcolina (Ach) es liberada desde la neurona motora presináptica, difunde en la hendidura sináptica, y se une al receptor nicotínico de acetilcolina en la placa motora postsináptica. La unión de Ach incrementa la permeabilidad de iones, disminuyendo el potencial de membrana. Al alcanzar el potencial de umbral, el potencial de acción se propaga por la superficie de las células musculares y la desencadena la contracción muscular. Los NMBAs no despolarizantes son compuestos solubles en agua altamente

ionizados que compiten por los ligandos de los receptores de Ach, previenen la despolarización de la neurona. Los NMBAs no despolarizantes se dividen en compuestos aminosterodiales (vecuronio, rocuronio, pancuronio) y compuestos de bencilisoquinolinio (atracurio, cisatracurio) (deBacker, Hart, & Fan, 2017).

Rocuronio es utilizado en la intubación endotraqueal dado su inicio rápido (distribución IV de 1-2 minutos) y duración intermedia de acción (vida media de 14-18 minutos, eliminación media de 60-90 minutos), sin el alto potencial de efectos adversos en pacientes críticos (Workum, Janssen, & Touw, 2020).

Cisatracurio (isómero de atracurio) es más potente que atracurio, no causa liberación de histamina, no tiene efectos cardiovasculares. Además, es preferido en infusión continua dado que su metabolismo no está relacionado con la función hepática o renal (Workum et al., 2020). El reporte de un caso sugiere el uso de cisatracurio sobre rocuronio en pacientes críticos por tener una mejor farmacocinética (Workum et al., 2020). En este sentido, se ha demostrado que los NMBAs aminosterodiales (vecuronio, rocuronio) tienen alteraciones electrolíticas y/o metabólicas (hipotermia, hipokalemia, acidosis respiratoria) en pacientes de la tercera edad que tienen reducción en la eliminación de fármacos (daño renal o hepático) (deBacker et al., 2017).

Los NMBAs son usados en la unidad de terapia intensiva por diversas indicaciones, principalmente facilitan la intubación en la ventilación mecánica en pacientes con SDRA. Aunque tienen un rol controversial en lo ventilatorio y el manejo del paciente crítico (deBacker et al., 2017). Por un lado, el uso temprano de NMBAs mejora la supervivencia (Papazian et al., 2010); sin embargo, otro estudio no encontró reducción de la mortalidad y demostró asociaciones con un aumento de debilidad y eventos cardiovasculares graves (Moss et al., 2019). Por lo tanto, el bloqueo neuromuscular debe usarse con precaución, tratando de evitar complicaciones pulmonares, tales como pérdida de la coordinación muscular de la lengua y garganta, y evitar los efectos

residuales (riesgo de aspiración, debilidad muscular general, obstrucción de las vías respiratorias, atelectasias). Estas complicaciones pueden prolongar la estancia hospitalaria; sin embargo, en pacientes críticos es razonable asumir que las infusiones prolongadas conllevan este riesgo (Grabitz et al., 2019). Por otro lado, los avances en el manejo de pacientes críticos, protocolos de atención, interrupción de la sedación, reducción de la inmovilidad, han creado un entorno moderno para administrar NMBAs de forma mas segura (deBacker et al., 2017), aunque los resultados aun no son concluyentes (Bellani et al., 2016). Por otro lado, los NMBAs en SDRA ayudan a disminuir las lesiones pulmonares inducidas por el ventilador y están asociadas con disminución de la mortalidad. En pacientes con COVID-19 (pacientes críticos con SDRA), rocuronio ha sido evaluado en pacientes que requieren intubación como impregnación previo a la intubación (Hoshijima et al., 2020); y pacientes con COVID-19 que requieren traqueotomía (Hiramatsu et al., 2020).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por el coronavirus COVID-19 conlleva el aumento exagerado de pacientes críticos y un gran número de infectados se presentan con formas graves que requieren cuidados críticos y muchas veces VM.

Hasta el 14 de junio de 2020 se han registrado en FEDRA un total de 291 casos de sospechas de reacciones adversas en pacientes con COVID-19 tratados con los fármacos objeto de seguimiento.

De los 291 casos, 264 (91%) han sido notificados directamente a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el 9% restante a través de la industria farmacéutica. La mayoría han sido comunicados por profesionales sanitarios (289 casos, 99%) y 31 casos (11%) proceden de estudios. De los 291 casos, 134 proceden de un hospital con un sistema de farmacovigilancia activa que revisa resultados

analíticos para detectar posibles reacciones adversas, lo que explica que algunas reacciones adversas estén sobrerrepresentadas como ocurre en los trastornos hepáticos. La mayoría de los pacientes eran adultos (60%) o mayores de 65 años (36%). El 70% de los casos corresponden a varones.

En la actualidad no hay ningún tratamiento autorizado indicado para la COVID-19. Se están empleando moléculas de nuevo desarrollo (ej. remdesivir) o medicamentos autorizados en otras indicaciones, algunos de ellos con pautas de administración diferentes a las autorizadas (ej. hidroxicloroquina). Adicionalmente las características basales de los pacientes con COVID-19 difieren de las de aquellos otros que utilizan estos fármacos en sus indicaciones autorizadas, pudiendo afectar también al perfil de reacciones adversas de estos fármacos en dichos pacientes. En esta situación, la información de seguridad disponible es muy escasa, siendo de gran importancia generar de manera precoz información sobre la seguridad de estos tratamientos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de las interacciones farmacológicas en el tratamiento de los pacientes con neumonía por COVID-19 sometidos a ventilación mecánica?

4. JUSTIFICACIÓN

Las interacciones medicamentosas se presentan como problema de salud imperceptible para la población sana y enferma. La polimedición facilita la aparición de interacciones cuyo resultado puede ser una reacción adversa o la pérdida de efecto terapéutico. Las que con mayor frecuencia causan problemas son las de tipo farmacocinético, sobre todo las relacionadas con el metabolismo a través del sistema del citocromo P450 que implican a su vez las interacciones de mayor riesgo.

La infección por el virus SARS-CoV-2 presenta un cuadro que oscila desde episodios leves pseudogripales a otros graves e incluso potencialmente mortales con un componente fisiopatológico que incluye una respuesta pro inflamatoria desencadenada por la tormenta de citoquinas y la falta de un tratamiento con evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas, en muchas ocasiones, con modificaciones rápidas de los protocolos. Recientes revisiones en revistas de prestigio han destacado la falta de terapias probadas y la necesidad de ensayo clínicos que permitan establecer pautas de tratamiento claras y objetivas. Durante los primeros seis meses de pandemia el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” fue el primer hospital de Tabasco en ser 100% receptor de pacientes COVID-19, con ingresos que podían superar más de una decena de pacientes en un día y el tratamiento farmacológico ha experimentado el implemento de diferentes propuestas terapéuticas en función del proceso fisiopatológico de la neumonía por COVID-19 sometidos a ventilación mecánica que se ha descrito en el transcurso de la pandemia así como el desafío de implementar un adecuado esquema de sedoanalgesia que no se apegaba a las guías habitualmente descritas para pacientes con SDRA en UCI por respuesta inadecuada.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las interacciones farmacológicas en el tratamiento de los pacientes con neumonía por COVID-19 sometidos a ventilación mecánica en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús en el período del 25 de mayo a 31 de julio 2020.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Enlistar los efectos de las interacciones farmacológicas que presentan los pacientes de acuerdo a la severidad.
2. Describir la prevalencia de interacciones farmacológicas en los pacientes de acuerdo a la severidad.
3. Identificar la prevalencia de la asociación entre la mortalidad de los pacientes con neumonía por COVID-19 y el riesgo mayor de severidad de interacción medicamentosa.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo.

6.2. TEMPORALIDAD

Prospectivo, transversal.

Periodo 25 mayo al 31 julio del 2020

6.3. TIPO DE ESTUDIO

Aleatorio, de conveniencia.

6.4. UBICACIÓN ESPACIO-PERÍODO

Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” de la Secretaría de Salud, en la ciudad de Villahermosa, Tabasco, en el período del 25 mayo a 31 julio del 2020.

6.5. UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con neumonía por COVID-19 diagnosticados por prueba RT-PCR para SARS-COV2 y/o TC de alta resolución.

6.6. POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con neumonía por COVID-19 diagnosticados por prueba RT-PCR para SARS-COV2 y/o TC de alta resolución que ameritan ventilación mecánica invasiva.

6.7. MUESTRA DE ESTUDIO

Pacientes con neumonía por COVID-19 diagnosticados por prueba RT-PCR para SARS-COV2 y/o TC de alta resolución que ameritan ventilación mecánica invasiva internados en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Juan Graham Casasús”.

6.8. MATERIALES

6.8.1 RECURSOS HUMANOS

- Anestesiólogos
- Enfermeras
- Médicos generales

6.8.2 RECURSOS MATERIALES

- Área COVID del Hospital Dr. Juan Graham Casasús
- Dexmedetomidina

- Midazolam
- Propofol
- Cisatracurio
- Rocuronio
- Cisatracurio
- Fentanilo
- Tramadol
- Tocilizumab
- Amlodipino
- Nifedipino
- Amiodarona
- Fluconazol
- Vancomicina
- Azitromicina
- Clindamicina
- Meropenem
- Linezolid
- Lopinavir/Ritonavir
- Oxígeno
- Soluciones
- Material para intubacion
- Bomba de infusión

6.8.3. RECURSOS ECONOMICOS

- Con los que cuenta el hospital Dr. Juan Graham Casasús

6.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de neumonía por COVID establecido por hallazgos en TC de alta resolución concluyentes para SARS-COV2.
- Diagnóstico de neumonía por COVID establecido por prueba RT-PCR negativa para SARS-COV2.
- Pacientes con diagnóstico de COVID bajo ventilación mecánica invasiva.
- Firma de consentimiento firmado por familiar responsable legalmente.

6.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de neumonía con hallazgos de TC de alta resolución no concluyentes para SARS-COV2 y prueba RT-PCR negativa para SARS-COV2.
- Pacientes con diagnóstico de COVID sin ventilación mecánica invasiva.
- No contar con consentimiento firmado por familiar responsable legalmente.
- Interacciones farmacológicas clasificadas como baja severidad de acuerdo a la plataforma *Drugs.com*.

6.11. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Traslado a otra unidad o institución, en donde no se pueda registrar mortalidad o supervivencia.

6.12. FUENTE DE INFORMACIÓN

Obtenida del expediente electrónico de los pacientes que ingresaron a áreas COVID en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” con criterios de soporte ventilatorio mecánico invasivo.

6.13. VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Indicadores
Edad	Cualitativa	Nominal	Años	Grupo etéreo
Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino o masculino	Femenino o masculino
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Sí o no	Supervivencia
Interacción farmacológica	Cualitativa	Nominal	Mayor Moderado	Grado
Interacción entre fármacos	Cualitativa	Nominal	Anestésicos-fármaco Fármaco-fármaco Anestésico-anestésico	Interacción
Interacción con anestésicos	Cualitativa	Nominal	Sedante-fármaco BNM-fármaco Opioide-fármaco	Interacción
Interacción farmacodinámica	Cualitativa	Nominal	Aditiva Potenciación	Sinergia
Sistema afectado	Cualitativa	Nominal	SNC/P Cardiovascular Músculo-esquelético Endocrino Renal SNC/P-Cardiovascular SNC/P-Músculo esquelético SNC/P-Renal	Sistema orgánico

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Indicadores
Efecto clínico SNC/P	Cualitativa	Nominal	Convulsiones Sx Serotoninérgico Sedación profunda Sedación prolongada Lesión vestibular/ auditiva Neuropatía periférica Sedación profunda y prolongada Convulsiones y Sx serotoninérgico	Síntomas/ signos
Efecto clínico cardiovascular	Cualitativa	Nominal	Bradicardia Hipotensión Prolongación del QT Hipotensión, disfunción ventricular y edema periférico/ pulmonar Arritmia Bradicardia e hipotensión	Síntomas/ signos
Efecto clínico músculo-esquelético	Cualitativa	Nominal	BNM profundo BNM prolongado Miopatía y rabdomiólisis BNM profundo y prolongado Deterioro psicomotor	Síntomas/ signos
Efecto clínico endocrino	Cualitativa	Nominal	Hipomagnesemia/ hipocalcemia	Síntomas/ signos
Efecto clínico renal	Cualitativa	Nominal	Lesión renal Lesión renal y necrosis tubular	Síntomas/ signos
Opioide	Cualitativa	Nominal	Fentanilo Tramadol	Fármaco
BNM	Cualitativa	Nominal	Cisatracurio Rocuronio	Fármaco
Sedante	Cualitativa	Nominal	Propofol Dexmedetomidina Midazolam	Fármaco

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Indicadores
Antibiótico	Cualitativa	Nominal	Meropenem Linezolid Clindamicina Azitromicina	Fármaco
Antimicótico	Cualitativa	Nominal	Fluconazol	Fármaco
Retroviral	Cualitativa	Nominal	Lopinavir/ritonavir	Fármaco
Anticuerpo mononuclear	Cualitativa	Nominal	Tocilizumab	Fármaco
Antihipertensivo	Cualitativa	Nominal	Amlodipino Losartán Nitroglicerina	Fármaco
Bomba inhibidora de protones	Cualitativa	Nominal	Omperazol	Fármaco
Diurético	Cualitativa	Nominal	Furosemide	Fármaco
Estatinas	Cualitativa	Nominal	Atorvastatina	Fármaco
Antiarrítmico	Cualitativa	Nominal	Amiodarona	Fármaco
Esteriode	Cualitativa	Nominal	Dexametasona	Fármaco

6.14. PROCEDIMIENTO

Para la realización de este estudio se tomaron en cuenta la aprobación del Comité de Ética del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”, con obtención del consentimiento informado de los pacientes y familiares responsables para hospitalización, intubación orotraqueal y colocación de catéter venoso central, y de acuerdo a los criterios de inclusión y eliminación se evaluaron 100 pacientes que presentaron neumonía por COVID-19 y que requirieron apoyo con ventilación mecánica asistida.

A su ingreso reciben esquema de tratamiento farmacológico aleatorizado de acuerdo a las consideraciones médicas del personal calificado a cargo del paciente y posterior a

la intubación endotraqueal y colocación de catéter venoso central se inicia perfusión continua con anestésicos sedantes-hipnóticos (Propofol, Dexmedetomidina o Midazolam) bloqueador neuromuscular (Rocuronio, vecuronio o cisatracurio) y opioide (Fentanilo o Tramadol) por vía intravenosa con bomba de infusión continua durante el periodo requerido de intubación.

La búsqueda de las interacciones farmacológicas de acuerdo a la severidad (mayor, moderada) de la lista de medicamentos indicados en cada uno de los pacientes se realiza en la plataforma *drugs.com* con el registro del sistema afectado, el efecto clínico y la interacción farmacodinámica.

6.15. ANÁLISIS DE DATOS

Se revisó el expediente clínico electrónico de cada paciente desde el momento en el que se realiza la intubación orotraqueal hasta el momento en el que se suspende por defunción o mejoría clínica, registrando el tratamiento farmacológico y los medicamentos anestésicos que se utilizaron para el soporte ventilatorio mecánico invasivo, utilizando el programa estadístico SPSS para realizar el análisis de la base de datos.

6.16. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizó de acuerdo con las normas contempladas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 2000, con versión actual del 2004. De acuerdo al artículo 100 del reglamento de la Ley General de Salud correspondiente al Título Quinto en materia de Investigación para la Salud, el presente protocolo de investigación en seres humanos, se adaptó a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica en donde hay seguridad de que no se expone a riesgos

innecesarios al sujeto investigado. Con base al artículo 103, el investigador pudo hacer uso de recursos terapéuticos y/o diagnósticos para salvar la vida del paciente, restablecer la salud o disminuir el dolor.

7. RESULTADOS

Las interacciones farmacológicas clínicamente significativas (mayor, moderado) de acuerdo al *drug interactions checker* que se identificaron en el manejo terapéutico de los pacientes con ventilación mecánica por neumonía grave por COVID-19 del Hospital Regional de Alta Especialidad “Juan Graham Casasús” durante el periodo del 25 de mayo al 31 de julio del 2020, son los siguientes:

1. MAYOR.

1.1 INTERACCIONES ENTRE ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

1.1.1 INDUCTOR.

MIDAZOLAM			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
1. Midazolam-Fluconazol	SNCP	Sedación profunda/prolongada	Potenciación
2. Midazolam-Lopinavir/Ritonavir	SNCP/Músculo-esqueletico	Sedación profunda/Deterioro	Potenciación

1.1.2 OPIOIDE.

TRAMADOL			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
3. Tramadol-Meropenem	SNCP	Convulsiones	Aditivo
4. Tramadol-Linezolid	SNCP	Convulsiones/Sx Serotoninérgico	Aditivo

FENTANIL			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
5. Fentanilo-Linezolid	SNCP/ Cardiovascular	Convulsiones/Sx Serotoninérgico/ Hipotensión	Desconocido
6. Fentanilo-Amiodarona	Cardiovascular	Vasodilatación refractaria	Potenciación
7. Fentanilo-Lopinavir/Ritonavir	Cardiovascular	Hipotensión/ Bradicardia	Potenciación

1.2 INTERACCIONES ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO.

FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
8. Amiodarona-Lopinavir/ritonavir	Cardiovascular	Prolongación de QT	Aditivo
9. Amiodarona-Fluconazol	Cardiovascular	Prolongación de QT	Aditivo

FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
10. Amiodarona-Azitromicina	Cardiovascular	Prolongación de QT	Aditivo

2. MODERADO.

2.1 INTERACCIONES ENTRE ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

2.1.1 INDUCTOR.

MIDAZOLAM			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
11. Midazolam-Tocilizumab	SNCP	Sedación profunda/prolongada	Aditivo
12. Midazolam-Tramadol	SNCP/ Cardiovascular	Sedación profunda/ Hipotensión	Aditivo
13. Midazolam-Fentanilo	SNCP	Sedación profunda/prolongada	Aditivo
14. Midazolam-Rocuronio	Músculo-esquelético	BNM profundo	Aditivo
15. Midazolam-Cisatracurio	Músculo-esquelético	BNM profundo	Aditivo
16. Midazolam-Omeprazol	SNCP	Sedación profunda/prolongada	Aditivo

MIDAZOLAM			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
17. Midazolam-Furosemide	Cardiovascular	Hipotensión	Aditivo
18. Midazolam-Atorvastatina	SNCP	Sedación profunda/ prolongada	Aditivo
19. Midazolam-Nitroglicerina	Cardiovascular	Hipotensión	Aditivo

PROPOFOL			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
20. Propofol-Fentanilo	SNCP	Sedación profunda	Aditivo
21. Propofol-Tramadol	SNCP/ Cardiovascular	Sedación profunda/ Hipotensión	Aditivo
22. Propofol-Fluconazol	Cardiovascular	Prolongación de QT	Aditivo
23. Propofol-Amiodarona	Cardiovascular	Arritmia	Aditivo

DEXMEDETOMIDINA			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
24. Dexmedetomidina-Tramadol	SNCP	Sedación profunda/ prolongada	Aditivo

DEXMEDETOMIDINA			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
25. Dexmedetomidina -Furosemide	Cardiovascular	Hipotensión, bradicardia	Aditivo

2.1.2 BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR.

CISATRACURIO			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
26. Cisatracurio- Fentanilo	Cardiovascular	Bradicardia, hipotensión	Aditivo
27. Cisatracurio- Furosemide	Músculo- esquelético	BNM prolongado	Desconocido
28. Cisatracurio- Vancomicina	Músculo- esquelético	BNM profundo	Aditivo
29. Cisatracurio- Clindamicina	Músculo- esquelético	BNM prolongado	Aditivo
30. Cisatracurio- Nifedipino	Músculo- esquelético	BNM prolongado, profundo	Aditivo
31. Cisatracurio- Amlodipino	Músculo- esquelético	BNM prolongado, profundo	Aditivo

ROCURONIO			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
32. Rocuronio-Furosemide	Músculo-esquelético	BNM profundo	Desconocido
33. Rocuronio-Vancomicina	Músculo-esquelético	BNM profundo, prolongado	Aditivo
34. Rocuronio-Clindamicina	Músculo-esquelético	BNM profundo, prolongado	Aditivo
35. Rocuronio-Amlodipino	Músculo-esquelético	BNM profundo, prolongado	Aditivo

2.1.3 OPIOIDE.

FENTANILO			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
36. Fentanilo-Furosemide	Cardiovascular	Hipotensión	Aditivo
37. Fentanilo-Nifedipino	SNCP/ Cardiovascular	Sedación profunda/ Bradicardia	Aditivo

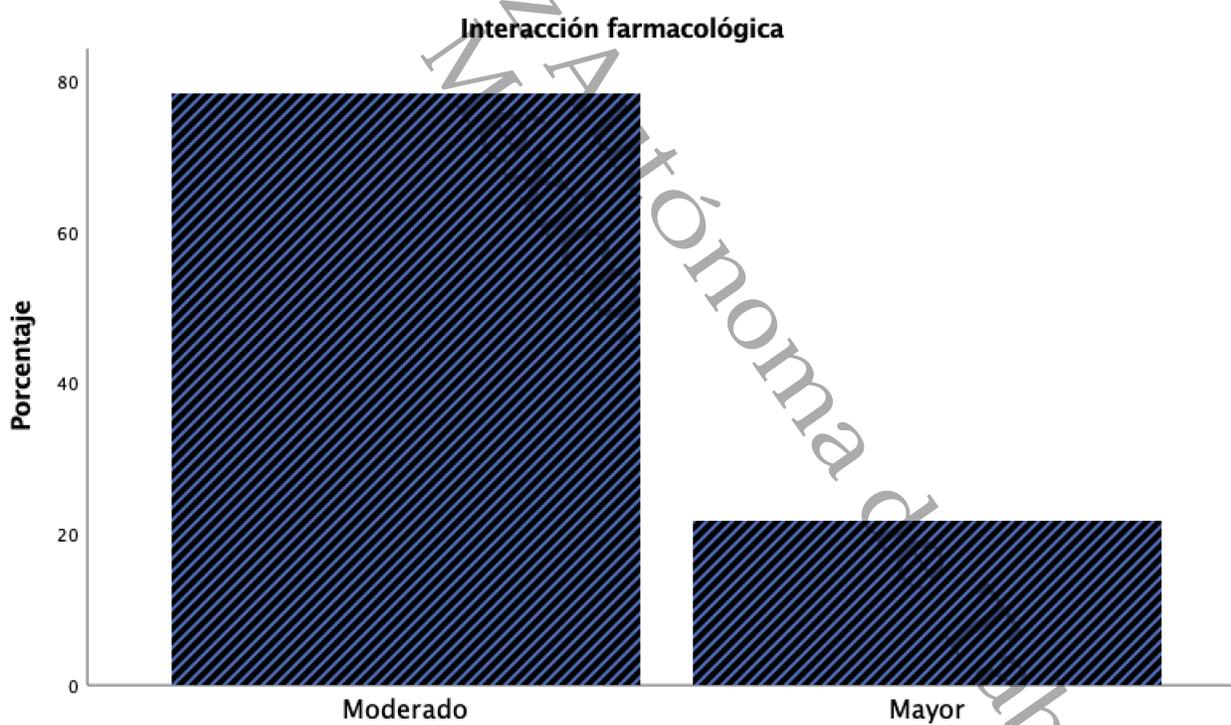
TRAMADOL			
FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
38. Tramadol-Fluconazol	Cardiovascular	Prolongación de QT	Aditivo

2.2 INTERACCIONES ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO.

FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
39. Furosemide-Vancomicina	Renal/SNCP	Lesión renal, auditiva, vestibular	Aditivo
40. Furosemide-Ceftriaxona	Renal	Lesión renal, necrosis tubular renal	Aditivo
41. Furosemide-Omperazol	Endocrino	Hipomagnesemia/Hipocalcemia	Aditivo
42. Omeprazol-Atorvastatina	Músculo-esquelético	Miopatía, rabdomiólisis	Aditivo

FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
43. Fluconazol-Amlodipino	Cardiovascular	Hipotensión, disfunción ventricular, edema	Aditivo
44. Lopinavir/Ritonavir-Amlodipino	Cardiovascular	Hipotensión	Aditivo

FÁRMACOS	SISTEMA AFECTADO	EFEECTO CLÍNICO	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA
45. Lopinavir/ Ritonavir- Dexametasona	Cardiovascular	Arritmias	Aditivo
46. Amiodarona- Linezolid	SNCP	Neuropatía periférica	Desconocido

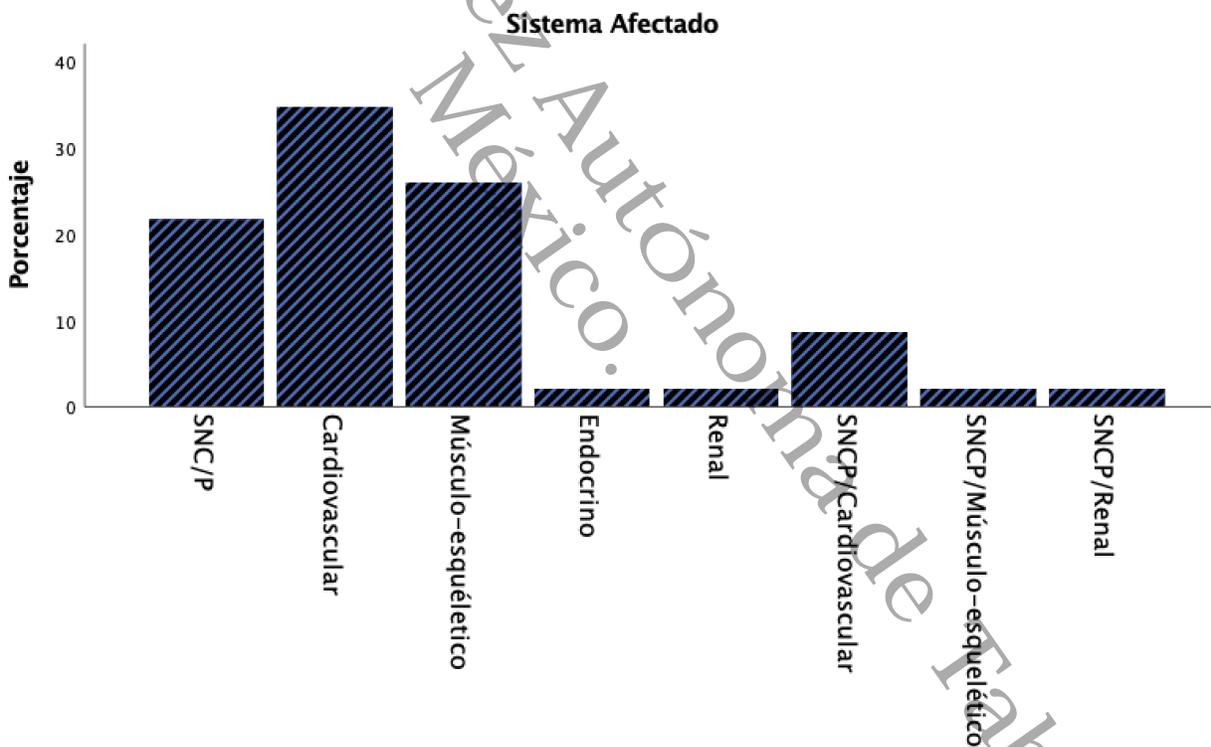


Gráfica 1. Prevalencia de las interacciones farmacológicas por grado de severidad. (moderado y mayor)

Interacción farmacológica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Moderado	36	78.3	78.3	78.3
	Mayor	10	21.7	21.7	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

Tabla 1. Interacción farmacológica por grado de severidad. (moderado y mayor)



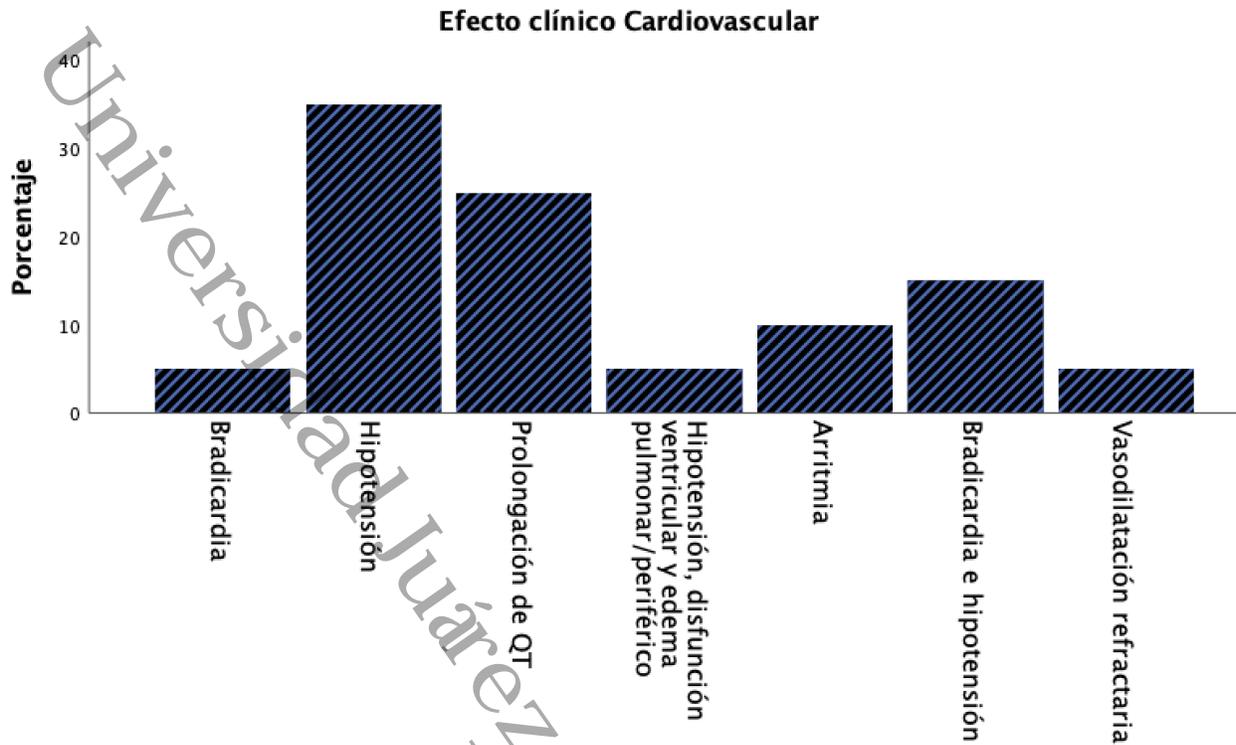
Gráfica 2. Prevalencia de los sistemas del cuerpo humano afectados por las interacciones farmacológicas halladas.

		Sistema Afectado			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SNC/P	10	21.7	21.7	21.7
	Cardiovascular	16	34.8	34.8	56.5
	Músculo-esquelético	12	26.1	26.1	82.6
	Endocrino	1	2.2	2.2	84.8
	Renal	1	2.2	2.2	87.0
	SNCP/Cardiovascular	4	8.7	8.7	95.7
	SNCP/Músculo-esquelético	1	2.2	2.2	97.8
	SNCP/Renal	1	2.2	2.2	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

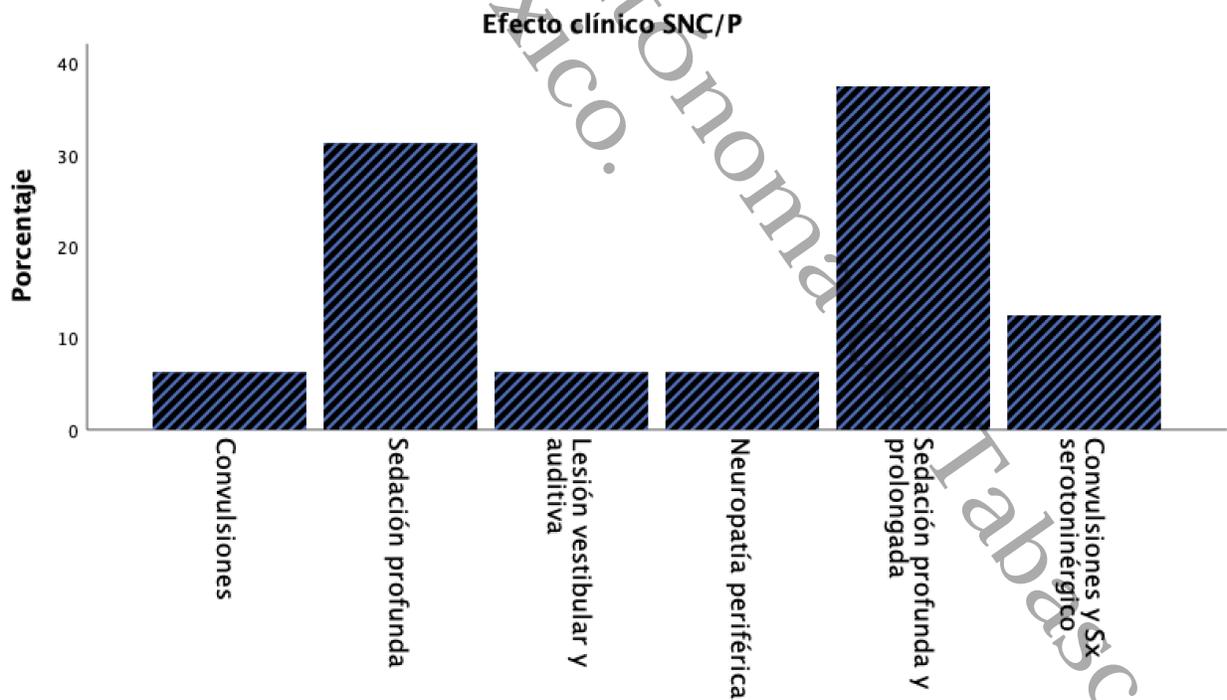
Tabla 2. Prevalencia de los sistemas del cuerpo humano afectados por las interacciones farmacológicas halladas.

		Efecto clínico Cardiovascular			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Bradicardia	1	2.2	5.0	5.0
	Hipotensión	7	15.2	35.0	40.0
	Prolongación de QT	5	10.9	25.0	65.0
	Hipotensión, disfunción ventricular y edema pulmonar/periférico	1	2.2	5.0	70.0
	Arritmia	2	4.3	10.0	80.0
	Bradicardia e hipotensión	3	6.5	15.0	95.0
	Vasodilatación refractaria	1	2.2	5.0	100.0
	Total	20	43.5	100.0	
Perdidos	Sistema	26	56.5		
Total		46	100.0		

Tabla 3. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema cardiovascular que se presentan en las interacciones farmacológicas halladas.



Gráfica 3. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema cardiovascular que se presentan en las interacciones farmacológicas halladas.



Gráfica 4. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema nervioso central y/o periférico que se presentan en las interacciones farmacológicas halladas.

Efecto clínico SNC/P

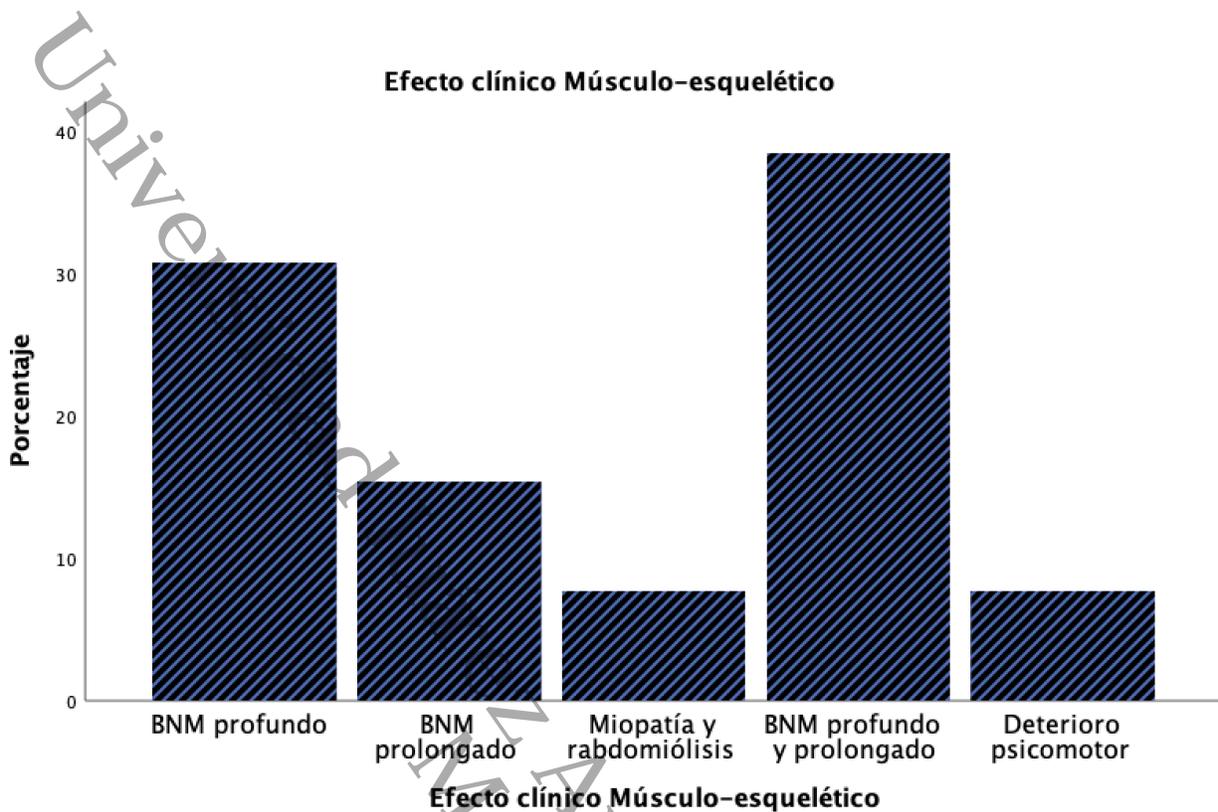
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Convulsiones	1	2.2	6.3	6.3
	Sedación profunda	5	10.9	31.3	37.5
	Lesión vestibular y auditiva	1	2.2	6.3	43.8
	Neuropatía periférica	1	2.2	6.3	50.0
	Sedación profunda y prolongada	6	13.0	37.5	87.5
	Convulsiones y Sx serotoninérgico	2	4.3	12.5	100.0
	Total	16	34.8	100.0	
Perdidos	Sistema	30	65.2		
Total		46	100.0		

Tabla 4. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema nervioso central y/o periférico que se presentan en las interacciones farmacológicas halladas.

Efecto clínico Músculo-esquelético

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BNM profundo	4	8.7	30.8	30.8
	BNM prolongado	2	4.3	15.4	46.2
	Miopatía y rabdomiólisis	1	2.2	7.7	53.8
	BNM profundo y prolongado	5	10.9	38.5	92.3
	Deterioro psicomotor	1	2.2	7.7	100.0
	Total	13	28.3	100.0	
Perdidos	Sistema	33	71.7		
Total		46	100.0		

Tabla 5. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema músculo-esquelético que se presentan en las interacciones farmacológicas halladas.



Gráfica 5. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema músculo-esquelético que se presentan en las interacciones farmacológicas halladas.

Efecto clínico Renal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Lesión renal aguda	1	2.2	50.0	50.0
	Lesión renal y necrosis tubular proximal	1	2.2	50.0	100.0
	Total	2	4.3	100.0	
Perdidos	Sistema	44	95.7		
Total		46	100.0		

Tabla 6. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema renal que se presentan en las interacciones farmacológicas halladas.

Tabla cruzada

			Efecto clínico Cardiovascular							
			Bradicardia	Hipotensión	Prolongación de QT	Hipotensión, disfunción ventricular y edema pulmonar/periférico	Arritmia	Bradicardia e hipotensión	Vasodilatación refractaria	Total
Interacción farmacológica	Moderado	Recuento	1	6	2	1	2	2	0	14
		% del total	5.0%	30.0%	10.0%	5.0%	10.0%	10.0%	0.0%	70.0%
	Mayor	Recuento	0	1	3	0	0	1	1	6
		% del total	0.0%	5.0%	15.0%	0.0%	0.0%	5.0%	5.0%	30.0%
Total	Recuento	1	7	5	1	2	3	1	20	
	% del total	5.0%	35.0%	25.0%	5.0%	10.0%	15.0%	5.0%	100.0%	

Tabla 7. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema cardiovascular de acuerdo al grado de severidad de la interacción farmacológica hallada.

Tabla cruzada Interacción farmacológica*Efecto clínico SNC/P

			Efecto clínico SNC/P						
			Convulsiones	Sedación profunda	Lesión vestibular y auditiva	Neuropatía periférica	Sedación profunda y prolongada	Convulsiones y Sx serotoninérgico	Total
Interacción farmacológica	Moderado	Recuento	0	4	1	1	5	0	11
		% del total	0.0%	25.0%	6.3%	6.3%	31.3%	0.0%	68.8%
	Mayor	Recuento	1	1	0	0	1	2	5
		% del total	6.3%	6.3%	0.0%	0.0%	6.3%	12.5%	31.3%
Total	Recuento	1	5	1	1	6	2	16	
	% del total	6.3%	31.3%	6.3%	6.3%	37.5%	12.5%	100.0%	

Tabla 8. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema nervioso central y/o periférico de acuerdo al grado de severidad de la interacción farmacológica hallada.

Tabla cruzada

			Efecto clínico Músculo-esquelético					
			BNM profundo	BNM prolongado	Miopatía y rabdomiólisis	BNM profundo y prolongado	Deterioro psicomotor	Total
Interacción farmacológica	Moderado	Recuento	4	2	1	5	0	12
		% del total	30.8%	15.4%	7.7%	38.5%	0.0%	92.3%
	Mayor	Recuento	0	0	0	0	1	1
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.7%	7.7%
Total	Recuento	4	2	1	5	1	13	
	% del total	30.8%	15.4%	7.7%	38.5%	7.7%	100.0%	

Tabla 9. Prevalencia de los efectos clínicos en el sistema músculo-esquelético de acuerdo al grado de severidad de la interacción farmacológica hallada.

			Sedante			Total
			Midazolam	Propofol	Dexmedetomidina	
Interacción farmacológica	Moderado	Recuento	9	4	2	15
		% del total	52.9%	23.5%	11.8%	88.2%
	Mayor	Recuento	2	0	0	2
		% del total	11.8%	0.0%	0.0%	11.8%
Total		Recuento	11	4	2	17
		% del total	64.7%	23.5%	11.8%	100.0%

Tabla 10. Prevalencia de las interacciones farmacológicas con los inductores de acuerdo al grado de severidad.

			Opioide		Total
			Fentanilo	Tramadol	
Interacción farmacológica	Moderado	Recuento	5	4	9
		% del total	35.7%	28.6%	64.3%
	Mayor	Recuento	3	2	5
		% del total	21.4%	14.3%	35.7%
Total		Recuento	8	6	14
		% del total	57.1%	42.9%	100.0%

Tabla 11. Prevalencia de las interacciones farmacológicas con los opioides de acuerdo al grado de severidad.

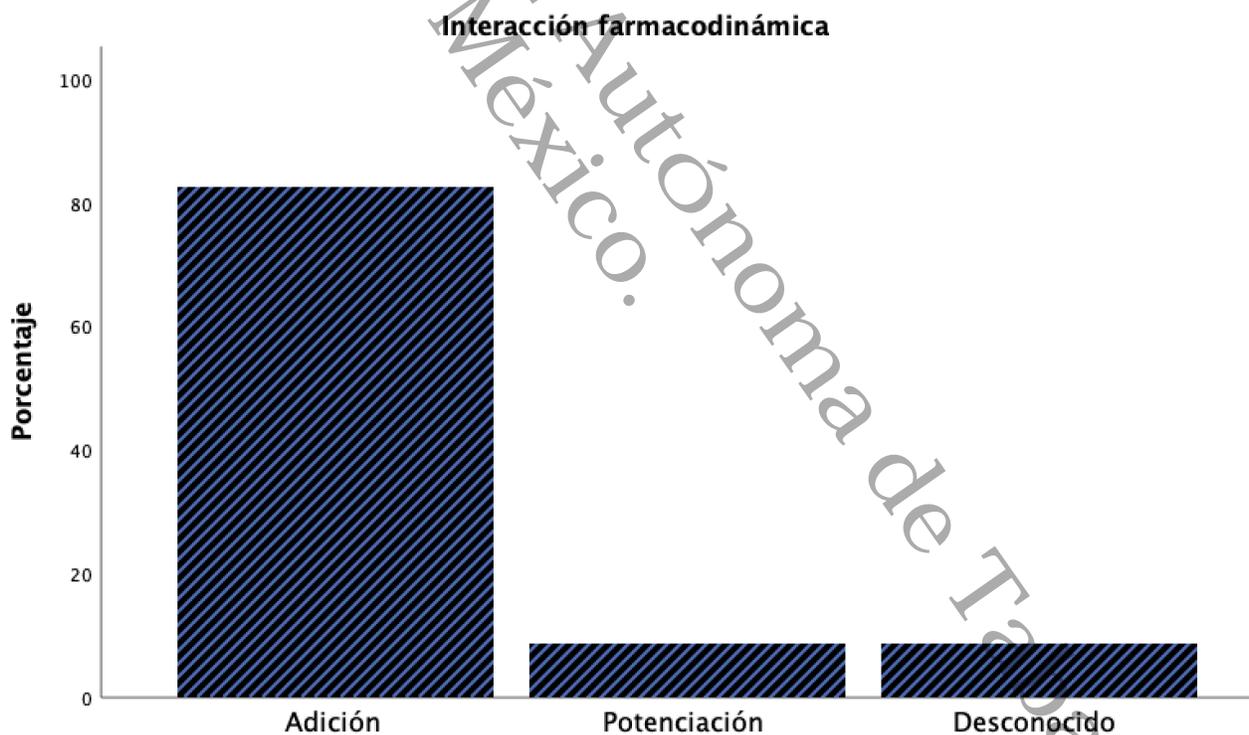
			BNM		Total
			Rocuronio	Cisatracurio	
Interacción farmacológica	Moderado	Recuento	5	7	12
		% del total	41.7%	58.3%	100.0%
Total		Recuento	5	7	12
		% del total	41.7%	58.3%	100.0%

Tabla 12. Prevalencia de las interacciones farmacológicas con los bloqueadores neuromusculares de acuerdo al grado de severidad.

Interacción farmacodinámica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Adición	38	82.6	82.6	82.6
	Potenciación	4	8.7	8.7	91.3
	Desconocido	4	8.7	8.7	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

Tabla 13. Prevalencia de la interacción farmacodinámica en las interacciones farmacológicas halladas.



Gráfica 6. Prevalencia de la interacción farmacodinámica en las interacciones farmacológicas halladas.

		Interacción farmacodinámica			Total	
		Adición	Potenciación	Desconocido		
Interacción farmacológica	Moderado	Recuento	33	0	3	36
		% del total	71.7%	0.0%	6.5%	78.3%
	Mayor	Recuento	5	4	1	10
		% del total	10.9%	8.7%	2.2%	21.7%
Total	Recuento	38	4	4	46	
	% del total	82.6%	8.7%	8.7%	100.0%	

Tabla 14. Prevalencia de la interacción farmacodinámica de acuerdo al grado de severidad de la interacción farmacológica.

Se identificaron un total de 43 interacciones farmacológicas en la plataforma drugs.com, la prevalencia de las interacciones moderadas y mayores fue de 78.3% y 21.7% respectivamente.

El mayor porcentaje de interacciones farmacológicas se reportó entre un anestésico y un fármaco representando el 58.7%, entre dos fármacos y dos anestésicos se reportó en 23.9% y 17.4% respectivamente.

El mayor porcentaje de interacción farmacológica se presentó con alguno de los anestésicos que se usan habitualmente para la ventilación mecánica, en orden de frecuencia: sedante (37%), bloqueador neuromuscular (33.3%) y opioide (29.6%).

Los sistemas del organismo afectados en orden de frecuencia fueron: cardiovascular (43.5%), nervioso central y/o periférico (34.8%), músculo-esquelético (28.3%), renal (4.3%) y endocrino (2.2%). Se registró interacción en dos sistemas en el 12.6% de las interacciones: nervioso central y/o periférico y sistema cardiovascular (8.2%), sistema nervioso central y/o periférico y músculo-esquelético (2.2%) y sistema nervioso central y/o periférico y renal (2.2%).

Los efectos clínicos descritos en las interacciones del sistema cardiovascular fueron: hipotensión (35%), prolongación de QT (25%), bradicardia e hipotensión (15%), arritmia (10%), bradicardia (5%), hipotensión/disfunción ventricular/edema periférico y pulmonar (5%) y vasodilatación refractaria (5%). La hipotensión fue el efecto clínico más frecuente en las interacciones moderadas representando el 42% y la prolongación de QT fue el más frecuente en las interacciones mayores representando el 50%.

Los efectos clínicos descritos en las interacciones del sistema nervioso central/periférico fueron: sedación profunda y prolongada (37.5%), sedación profunda (31.3%), convulsiones y síndrome serotoninérgico (12.5%), convulsiones (6.3%), lesión vestibular y auditiva (6.3%) y neuropatía periférica (6.3%). La sedación profunda y prolongada fue el efecto clínico más frecuente en las interacciones moderadas representando el 44% y la convulsiones y síndrome serotoninérgico fue el más frecuente en las interacciones mayores representando el 40%.

Los efectos clínicos descritos en las interacciones del sistema músculo-esquelético fueron: bloqueo profundo y prolongado (38.5%), bloqueo profundo (30.8%), bloqueo prolongado (15.4%), deterioro psicomotor (7.7%) y miopatía y rabdomiólisis (7.7%). El bloqueo profundo y prolongado fue el efecto clínico más frecuente en las interacciones moderadas representando el 33.3% y el deterioro psicomotor fue el único efecto clínico reportando en las interacciones mayores. La administración conjunta de éstos fármacos también reporta interacción en el sistema nervioso central por sedación profunda.

Los efectos clínicos descritos en las interacciones del sistema renal fueron en dos interacciones entre dos fármacos: furosemide con vancomicina y furosemide con ceftriaxona, y fueron lesión renal y lesión renal/necrosis tubular renal respectivamente. Ambas interacciones corresponden a una interacción farmacodinámica aditiva y clasificadas como interacciones moderadas de acuerdo al grado de severidad.

El efecto clínico del sistema endocrino solo fue descrito en una interacción entre dos fármacos: hipomagnesemia/hipocalcemia. Así mismo, también corresponde a una interacción aditiva y moderada.

El 86.2% de las interacciones fueron clasificadas farmacodinámicamente como interacción aditiva, dentro de las cuales se encuentran el total de las interacciones entre dos anestésicos intravenosos. Las interacciones farmacológicas que reportan una interacción farmacodinámica de potenciación se reportó únicamente en las interacciones mayores: midazolam-fluconazol, midazolam-lopinavir/ritonavir, fentanilo-amiodarona y fentanilo-lopinavir/ritonavir. El mecanismo desconocido de las interacciones farmacodinámicas se reportaron en un 8.6%, corresponden a las interacciones entre un anestésico y un fármaco: fentanilo-linezolid, cisatracurio-furosemide y rocuronio-furosemide; de los cuales, la interacción entre fentanil-linezolid fue de severidad mayor con el efecto clínico reportado de convulsiones/síndrome serotoninérgico e hipotensión, y la interacción entre cisatracurio-furosemide y rocuronio-furosemide fue de severidad moderada con efecto clínico reportado de bloqueo prolongado y profundo respectivamente. Y a una interacción entre dos fármacos: amiodarona-linezolid, que se clasificó como interacción moderada y el efecto clínico reportado fue neuropatía periférica con riesgo de daño irreversible aún con la suspensión de la interacción. La frecuencia de mortalidad fue del 73%, y la asociación de la mortalidad y la severidad mayor de la interacción farmacológica fue del 71%.

8. DISCUSIÓN

Los estudios acerca de las interacciones farmacológicas tienen una relación directamente proporcional con el número de medicamentos administrados como lo enfatizó C. Santibáñez y cols. en donde el 93% de las interacciones registradas correspondían a prescripciones de más de 10 medicamentos, en el caso de nuestra muestra, el 81% tenían más de 10 medicamentos prescritos. De la misma forma, se destaca la similitud del resultado de los grupos terapéuticos mayormente implicados en las interacciones farmacológicas con el resultado de éste estudio, correspondiendo en orden de frecuencia: antimicrobiano (23%), diurético (19.6%) y antihipertensivo (15.2%) y el mayor grupo de los anestésicos intravenosos implicados: sedantes (37%); C. Santibáñez reporta específicamente las benzodiacepinas.

En éste estudio el midazolam representa el anestésico sedante con mayor porcentaje de interacciones farmacológicas y el único que puede ocasionar interacción mayor, descrita con fluconazol y lopinavir/ritonavir con efecto clínico de sedación profunda/prolongada y sedación profunda/deterioro psicomotor respectivamente, seguido de propofol. La dexmedetomidina representa el sedante con menor riesgo de interacción farmacológica, específicamente con tramadol y furosemide, siendo de riesgo moderado e interacción farmacodinámica aditiva. Éste resultado apoya la recomendación acerca de la elección del sedante en éstos pacientes que en estados críticos requieren de apoyo ventilatorio mecánico invasivo prolongado. Acerca del uso de lopinavir/ritonavir, el boletín farmacológico del Hospital de Clínicas (España) acerca de las interacciones medicamentosas en los posibles tratamientos para COVID-19, describe el riesgo por su uso concomitante con amiodarona catalogándolo como contraindicado, correspondiendo a interacción mayor en éste estudio así como a un efecto cardiovascular por prolongación de QT, y recomendando aumento de monitorización de los posibles efectos y disminución de efectividad por el uso concomitante con propofol (prolongación de QT O PR), fentanilo; siendo de riesgo mayor en éste estudio por hipotensión y bradicardia por potenciación, benzodiacepinas; hallando en éste estudio su relación directa con midazolam por grado de severidad mayor al describir riesgo de

sedación profunda y deterioro psicomotor por potenciación, antagonistas de los canales de calcio (prolongación de QT o PR); describiendo en éste estudio como efecto clínico la hipotensión por adición o corticoides; describiendo en éste estudio su interacción con dexametasona como riesgo moderado por adición con efecto clínico cardiovascular por arritmias.

El boletín farmacológico del Hospital de Clínicas (España) es un estudio que describe algunas interacciones con los tratamientos empíricos utilizados en pacientes con COVID-19 y los opioides, sin especificar el riesgo o el efecto clínico, por lo que éste estudio presentaría resultados iniciales. El tramadol y fentanilo tuvieron una interacción farmacológica de diferencia entre las interacciones clasificadas como moderadas por grado de severidad, y ambos representaron el 50% de las interacciones mayores totales. El tramadol presenta un aumento del riesgo en la disminución del umbral de convulsiones con su uso concomitante con meropenem y linezolid. El riesgo del sistema nervioso central del uso de linezolid se presenta con ambos opioides, específicamente por la disminución del umbral de convulsiones y el riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. El fentanilo presenta interacción farmacológica de severidad mayor y por potenciación con amiodarona a nivel de sistema cardiovascular por vasodilatación refractaria, con su efecto de hipotensión refractaria secundaria.

El rocuronio/cisatracurio solo reportó interacciones farmacológicas moderadas y aditivas. Éste estudio fue consistente en la interacción de los bloqueadores neuromusculares con antagonistas de calcio, diuréticos y antibióticos por prolongación y aumento de profundidad del bloqueo, tal y como lo describe Cordero, I. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en su publicación de las sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 en junio del 2020, reportó a lopinavir/ritonavir en 120 casos y a tocilizumab en 74 casos, como medicamentos sospechosos de interacción, y de los antibióticos reportados los más frecuentes fueron con ceftriaxona y levofloxacino en contraste con el resultado acerca de las posibles interacciones farmacológicas con antibióticos que éste trabajo describe.

También muestra una figura que muestra la distribución de las reacciones adversas sospechosas por órgano/sistema afectado siendo el de mayor porcentaje a nivel hepatobiliar, el sistema cardiovascular que ocupa el sistema más frecuente afectado en las posibles interacciones de éste trabajo se reporta en dicha publicación como el tercer sistema en orden decreciente. Los hallazgos más relevantes fueron las arritmias cardíacas comunicadas en 44 casos dentro de las que destacan: síndrome de QT largo y bradicardia, relacionados con el uso de azitromicina y lopinavir/ritonavir como se puede correlacionar con los resultados de éste trabajo. Los trastornos renales fueron en su mayoría por lesión renal aguda considerándose en grado de severidad como casos graves, sin embargo en ese reporte la sospecha fue con lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y tocilizumab, sin embargo, hace énfasis en su posible asociación con otros fármacos como azitromicina, ceftriaxona o diurético de asa como lo describe éste trabajo. En esa publicación no se especifica si las interacciones fueron reportadas en pacientes con o sin apoyo ventilatorio mecánico invasivo por lo que es importante la vigilancia dirigida por la dificultad de detectar eventos adversos en éste tipo de pacientes para poder realizar los registros adecuados.

Este estudio tiene la limitación de ser observacional y enfocado a las posibles interacciones farmacológicas con efectos previamente descritos por lo complicado que era la monitorización estrecha de los pacientes con COVID-19 que se presentó durante el periodo correspondido al presente estudio, sin embargo, por el aumento de la morbilidad como describe Sanders, James M. y cols. en su revisión para el tratamiento farmacológico en COVID-19 y la relación directa con la mortalidad que se observó durante éste estudio se hace énfasis en continuar las posibles líneas de investigación que pueden surgir tomando en cuenta comorbilidades previas al ingreso y desarrolladas durante el período crítico de la enfermedad, monitorización cardíaca y neurológica a través de electrocardiograma y electroencefalograma así como seguimiento estrecho de pruebas séricas que aporten datos sugestivos de nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o alteración a nivel hematológico.

9. CONCLUSIONES

Se requiere del uso racional de la terapia farmacológica para no superar el riesgo sobre el beneficio y aumentar la probabilidad de mayor morbilidad y mortalidad, una vigilancia dirigida y estrecha cuando se usan fármacos con interacción mayor y moderada que ya están descritas así como un estudio más amplio con variables que permitan un análisis enfocado en el comportamiento de cada paciente.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Anand, K. J., Clark, A. E., Willson, D. F., Berger, J., Meert, K. L., Zimmerman, J. J., . . . Nicholson, C. E. (2013). Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study. *Pediatr Crit Care Med*, 14(1), 27-36. doi:10.1097/PCC.0b013e318253c80e
- Arabi, Y. M., Fowler, R., & Hayden, F. G. (2020). Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*, 46(2), 315-328. doi:10.1007/s00134-020-05943-5
- Aragon-Nogales R, V.-A. I., Miranda-Novales MG. (2020). COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr.*, 86, 213-218.
- Barends, C. R., Absalom, A., van Minnen, B., Vision, A., & Visser, A. (2017). Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One*, 12(1).
- Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., . . . Pesenti, A. (2016). Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315(8), 788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291
- Brandariz N., D., Correas S., M., Guarc, E., Picón, R., García, B., Gil, R. (2020). Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes COVID-19 en tratamiento con lopinavir/rintonavir. *Med Colín (Barc)*, 155(7), 281-287.

- Bolon, M., Boulieu, R., Flamens, C., Paulus, S., & Bastien, O. (2002). [Sedation induced by midazolam in intensive care: pharmacologic and pharmacokinetic aspects]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 21(6), 478-492. doi:10.1016/s0750-7658(02)00662-7
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., . . . Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513. doi:10.1016/s0140-6736(20)30211-7
- Conaway, A., Rolley, J., & Sutherland, J.R. (2016). Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5).
- Casamento, A., & Bellomo, R. (2019). Fentanyl versus morphine for analgesia and sedation in mechanically ventilated adult ICU patients. *Crit Care Resusc*, 21(2), 76-83.
- deBacker, J., Hart, N., & Fan, E. (2017). Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest*, 151(3), 697-706. doi:10.1016/j.chest.2016.10.040
- De La Cruz, J. P., Páez, M. V., Carmona, J. A., & De La Cuesta, F. S. (1999). Antiplatelet effect of the anaesthetic drug propofol: influence of red blood cells and leucocytes. *Br J Pharmacol*, 128(7), 1538-1544. doi:10.1038/sj.bjp.0702927
- Del Rosario, A., Ramírez, J.F., Borrell, J.C. (2020). Interacciones medicamentosas como un problema de salud imperceptible en la población. *Revista Cubana de Medicina Integral*, 36(1):e1091.
- Díaz, E., Amézaga M., R., Vidal C., P.,... Catalán G., M. (2020). Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Medicina intensiva* 45(2021), 104-121.
- Donato, J., Rao, K., & Lewis, T. (2019). Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatal*, 46(4), 673-692.
- Fan, E., Del Sorbo, L., Goligher, E. C., Hodgson, C. L., Munshi, L., Walkey, A. J., . . . Brochard, L. J. (2017). An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory

- Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(9), 1253-1263. doi:10.1164/rccm.201703-0548ST
- Grabitz, S. D., Rajaratnam, N., Chhagani, K., Thevathasan, T., Teja, B. J., Deng, H., . . . Kelly, B. J. (2019). The Effects of Postoperative Residual Neuromuscular Blockade on Hospital Costs and Intensive Care Unit Admission: A Population-Based Cohort Study. *Anesth Analg*, 128(6), 1129-1136. doi:10.1213/ane.0000000000004028
- Grass, J. A. (1992). Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage*, 7(7), 419-430. doi:10.1016/0885-3924(92)90022-a
- Girona B., L. Introducción a las interacciones Farmacológicas. 1era edición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. 2013. ISBN: 978-84-695-9254-0
- Goh, K.J., Choong, M.C.M., Cheong, E.H.T.,... Salahudeen, H.M. (2020). Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of critical Illness from COVID-19 infection. *Annals, Academy of Medicine, Singapore*. Article in Press | 'Online First' Access.
- Gómez O., L.M. Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos (2007). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 38(1), 42-48.
- Gómez M., J.E. (2020). Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*. 24(3): 4-62.
- Gommers, D., & Bakker, J. (2008). Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care*, 12 Suppl 3(Suppl 3), S4. doi:10.1186/cc6150
- Hamid, S., Mir, M. Y., & Rohela, G. K. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*, 35, 100679. doi:10.1016/j.nmni.2020.100679

- Interacciones medicamentosas en los posibles tratamientos para COVID-19 (2020). Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". 30 Marzo 2020.
- Sanders, J.M. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019. A review. American Medical Association. Clinical Review & Education. 13 abril 2020. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.6019
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 727-732. doi:10.1080/22221751.2020.1746199
- Linares B., A., Milián V., P.M., Jiménez F., L., Chala T., J.M.,... Martín G., L.M. (2002). Interacciones medicamentosas. *Acta Farma. Bonaerense*. 21(2): 139-48.
- Hiramatsu, M., Nishio, N., Ozaki, M., Shindo, Y., Suzuki, K., Yamamoto, T., . . . Sone, M. (2020). Anesthetic and surgical management of tracheostomy in a patient with COVID-19. *Auris Nasus Larynx*, 47(3), 472-476. doi:10.1016/j.anl.2020.04.002
- Hoshijima, H., Nagasaka, H., Ozaki, M., Komiyama, K., Mieda, T., Nakamura, C., & Doi, K. (2020). Rocuronium priming for tracheal intubation in COVID-19 patients. *Anaesth Rep*, 8(2), 98-100. doi:10.1002/anr3.12060
- Hoy, S. M., & Keating, G. M. (2011). Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*, 71(11), 1481-1501. doi:10.2165/11207190-000000000-00000
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- Jacobi, J., Fraser, G. L., Coursin, D. B., Riker, R. R., Fontaine, D., Wittbrodt, E. T., . . . Lumb, P. D. (2002). Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 30(1), 119-141. doi:10.1097/00003246-200201000-00020
- Jain, A., Lamperti, M., & Doyle, D. J. (2020). Dexmedetomidine: another arrow in the quiver to fight COVID-19 in intensive care units. *Br J Anaesth*. doi:10.1016/j.bja.2020.10.010

- Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J., . . . Takala, J. (2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, *307*(11), 1151-1160. doi:10.1001/jama.2012.304
- Kannan, S., Shaik Syed Ali, P., Sheeza, A., & Hemalatha, K. (2020). COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *24*(4), 2006-2011. doi:10.26355/eurrev_202002_20378
- Keating, G. M. (2015). Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*, *75*(10), 1119-1130. doi:10.1007/s40265-015-0419-5
- Kyle-Sidell, C. (2020). Dexmedetomidine and worsening hypoxemia in the setting of COVID-19: A case report. *Am J Emerg Med*, *38*(10).
- Lee, C. R., McTavish, D., & Sorkin, E. M. (1993). Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, *46*(2), 313-340. doi:10.2165/00003495-199346020-00008
- Lönnqvist, P. A., Bell, M., Karlsson, T., Wiklund, L., Höglund, A. S., & Larsson, L. (2020). Does prolonged propofol sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients contribute to critical illness myopathy? *Br J Anaesth*, *125*(3), e334-e336. doi:10.1016/j.bja.2020.05.056
- Lovell, N., Maddocks, M., Etkind, S. N., Taylor, K., Carey, I., Vora, V., . . . Sleeman, K. E. (2020). Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*, *60*(1), e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015
- McKeage, K., & Perry, C. M. (2003). Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*, *17*(4), 235-272. doi:10.2165/00023210-200317040-00003
- Moss, M., Huang, D. T., Brower, R. G., Ferguson, N. D., Ginde, A. A., Gong, M. N., . . . Angus, D. C. (2019). Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, *380*(21), 1997-2008. doi:10.1056/NEJMoa1901686

- Nordt, S. P., & Clark, R. F. (1997). Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*, 15(3), 357-365. doi:10.1016/s0736-4679(97)00022-x
- Palacios Cruz, M., Santos, E., Velázquez Cervantes, M. A., & León Juárez, M. (2020). COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp*. doi:10.1016/j.rce.2020.03.001
- Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., Maze, M., Girard, T. D., Miller, R. R., . . . Ely, E. W. (2007). Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 298(22), 2644-2653. doi:10.1001/jama.298.22.2644
- Papazian, L., Forel, J. M., Gacouin, A., Penot-Ragon, C., Perrin, G., Loundou, A., . . . Roch, A. (2010). Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 363(12), 1107-1116. doi:10.1056/NEJMoa1005372
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., . . . Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*, 288(2), 192-206. doi:10.1111/joim.13091
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 46(5), 846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
- Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 395(10223), 473-475. doi:10.1016/s0140-6736(20)30317-2
- Sessler, C. N., & Varney, K. (2008). Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*, 133(2), 552-565. doi:10.1378/chest.07-2026
- Senthilkumaran, S., Koushik, M., Sanjay, P., & Thirumalaikolundusubramanian, P. (2020). Propofol in COVID 19 - From basic science to clinical impact. *Am J Emerg Med*. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.011
- Sharma, B. (2020). Does use of propofol aggravate the inflammatory markers and cause propofol infusion syndrome in intubated cases of severe COVID-19 infections? *J Med Virol*. doi:10.1002/jmv.26657

- Shelly, M. P., Mendel, L., & Park, G. R. (1987). Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*, 42(6), 619-626. doi:10.1111/j.1365-2044.1987.tb03086.x
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*, 87(4), 281-286.
- Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp*. doi:10.1016/j.rce.2020.05.007
- Taniguchi, T., Yamamoto, K., Ohmoto, N., Ohta, K., & Kobayashi, T. (2000). Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med*, 28(4), 1101-1106. doi:10.1097/00003246-200004000-00032
- Vijayvargiya, P., Esquer Garrigos, Z., Castillo Almeida, N. E., Gurrám, P. R., Stevens, R. W., & Razonable, R. R. (2020). Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clin Proc*, 95(7), 1454-1466. doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.027
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., . . . Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Workum, J. D., Janssen, S. H. V., & Touw, H. R. W. (2020). Considerations in Neuromuscular Blockade in the ICU: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Crit Care*, 2020, 8780979. doi:10.1155/2020/8780979
- Xie, W., Zhong, Z., Li, G., Hou, G., Huang, K., & Yu, Z. (2020). [A comparative study on clinical effects of dexmedetomidine and midazolam on patients with severe coronavirus disease 2019 on non-invasive ventilation]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 32(6), 677-680. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20200305-00187
- Xu, X. W., Wu, X. X., Jiang, X. G., Xu, K. J., Ying, L. J., Ma, C. L., . . . Li, L. J. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *Bmj*, 368, m606. doi:10.1136/bmj.m606

- Yarramalle, S. P., Munta, K., Rao, S. M., Venkategowda, P. M., Sunka, S., & Dudam, S. K. (2018). Comparison of Analgesic Efficacy of Tramadol Infusion Versus Tramadol Plus Ondansetron Infusion In Medical Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*, 22(5), 353-356. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_5_17.
- Yamamoto, K. (2020). Risk of propofol use for sedation in COVID-19 patient. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 52(4), 354-355. doi:10.5114/ait.2020.100477

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.