



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN FARMACIA
MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACION PREVIO A LA OBTENCION DEL
TITULO DE MAGISTER EN FARMACIA CON MENCION EN
FARMACIA CLINICA**

TEMA:

**EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS DEL HGM EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO COVID-19**

AUTOR: BQF. MARÍA FERNANDA RAMÓN MOROCHO.

TUTOR: Q.F. MARÍA ELENA JIMÉNEZ HEINERT MSC.

GUAYAQUIL – ECUADOR

OCTUBRE – 2021



DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico en primera instancia a Dios, por estar en cada momento conmigo y ser quien me ha otorgado la fortaleza y sabiduría necesaria para concretar uno de mis anhelos más deseados.

A mi madre y mi familia, por su amor, trabajo y comprensión en todos estos años, gracias a ustedes hemos culminado este proceso hasta convertirnos en lo que hoy somos.

A mis hijas, de manera especial a Kimberly que me ha apoyado siempre, comprendiendo esta etapa de mi vida, y es la persona con quien quiero compartir este logro, sobre todo por estar siempre esperándome en casa con su rostro lleno de ternura y con los brazos abiertos, si amor ... te lo dedico a ti, porque mi corazón te pertenece.....



Firmado electrónicamente por:

**MARIA FERNANDA
RAMON MOROCHO**

BQF. MARIA FERNANDA RAMON MOROCHO



AGRADECIMIENTO

Primero y, antes que nada, dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente, por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mi agradecimiento a la Universidad Estatal de Guayaquil quien me brindó la oportunidad a través de la maestría de Farmacia, para realizar mis estudios de cuarto nivel y de la cual siempre he recibido apoyo. Gracias por la confianza ofrecida desde que llegué a esta facultad.

A la Dra. María Elena Jiménez H. Directora de mi Tesis, por su experiencia, por la revisión cuidadosa que ha realizado de este texto y sus valiosas sugerencias en momentos de duda.

Y por supuesto un sincero agradecimiento a mi familia, a mi madre y a mis hijas, por brindarme apoyo moral y humano necesarios a lo largo del proceso de esta formación.

A mis compañeros de clase tengo palabras solo de agradecimiento, por todo el ánimo, por confiar y creer en mí, con los que compartí experiencias y gratos momentos que estarán plasmados en mi mente y en mi corazón por siempre.



Firmado electrónicamente por:

MARIA FERNANDA
RAMON MOROCHO

BQF. MARIA FERNANDA RAMON MOROCHO



RESUMEN

Los pacientes con diagnóstico Covid-19 que terminan en la UCI presentan una mayor probabilidad de estar expuestos a infecciones bacterianas secundarias, las mismas que se adquieren de forma endógena y exógena, demandando el uso de antibióticos para su confrontación. Bajo esta perspectiva, el objetivo general del presente estudio radica en evaluar el uso de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19. La metodología implica un enfoque de investigación mixto, modalidad retrospectiva y observacional analítica, de tipo descriptivo, transversal y no experimental. Las técnicas e instrumentos de investigación empleados corresponden a una base de datos conformada por 33 pacientes y la revisión documental; dentro de los resultados obtenidos, se identificó que la mayor parte de pacientes son hombres con una edad entre 61 a 89 años, donde el 54.5% logró percibir el alta médica. En el área de estudio se identificó la presencia de 12 medicamentos que fueron: TZP y MEM (42.4% de uso); LNZ y VAN (27.3%); CRO, LVX y COL (24.2%); AMK (21.2%); VCZ, IPM y SAM (9.1%) y TGC con el 6.1%. A nivel general, se identificaron 8 categorías de reacciones adversas a medicamentos, donde los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se presentaron en todos los antibióticos, destacando como efecto principal la pirexia. Por otro lado, se encuentran los trastornos de la piel (75%), cuyos efectos principales corresponden al prurito y la urticaria generados por los medicamentos CRO, LVX, COL, AMK, TZP, IPM, VAN, SAM y MEM.

Palabras Clave: Antibióticos, Unidad de Cuidados Intensivos, Covid-19, Seguridad, Eficacia.



ABSTRACT

Patients with a diagnosis of Covid-19 who end up in the ICU are more likely to be exposed to secondary bacterial infections, which are acquired endogenously and exogenously, requiring the use of antibiotics for their confrontation. From this perspective, the general objective of this study is to evaluate the use of antibiotics in the intensive care unit of the HGM in patients with a diagnosis of Covid-19. The methodology involves a mixed research approach, retrospective and analytical observational modality, descriptive, cross-sectional and non-experimental. The research techniques and instruments used correspond to a database made up of 33 patients and the documentary review; Within the results obtained, it was identified that most of the patients are men with an age between 61 and 89 years, where 54.5% managed to perceive the medical discharge. In the study area, the presence of 12 drugs was identified, which were: TZP and MEM (42.4% of use); LNZ and VAN (27.3%); CRO, LVX and COL (24.2%); AMK (21.2%); VCZ, IPM and SAM (9.1%) and TGC with 6.1%. At a general level, 8 categories of adverse drug reactions were identified, where general disorders and alterations at the administration site were present in all antibiotics, with pyrexia being the main effect. On the other hand, there are skin disorders (75%), whose main effects correspond to itching and urticaria generated by the drugs CRO, LVX, COL, AMK, TZP, IPM, VAN, SAM and MEM.

Key Words: Antibiotics, Intensive Care Unit, Covid-19, Safety, Efficacy



REPOSITORIO DE LA SENESCYT

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA		
FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN		
TÍTULO:	Evaluación Del Uso De Antibióticos En Unidad De Cuidados Intensivos Del HGM En Pacientes Con Diagnóstico Covid-19.	
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	BQF. María Fernanda Ramón Morocho	
DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN:(apellidos/nombres):	Q.F. Ma. Elena Jiménez Heinert MSc.	
INSTITUCIÓN:	Universidad de Guayaquil	
UNIDAD/FACULTAD:	Facultad de Ciencias Químicas	
PROGRAMA DE MAESTRÍA:	Maestría en Farmacia - Mención Farmacia Clínica	
GRADO OBTENIDO:	Cuarto nivel	
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Octubre 2021	No. DE PÁGINAS:106
ÁREAS TEMÁTICAS:	Salud	
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Antibióticos, Unidad de Cuidados Intensivos, Covid-19, Seguridad, Eficacia.	

RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):

Los pacientes con diagnóstico Covid-19 que terminan en la UCI presentan una mayor probabilidad de estar expuestos a infecciones bacterianas secundarias, las mismas que se adquieren de forma endógena y exógena, demandando el uso de antibióticos para su confrontación. Bajo esta perspectiva, el objetivo general del presente estudio radica en evaluar el uso de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19. La metodología implica un enfoque de investigación mixto, modalidad retrospectiva y observacional analítica, de tipo descriptivo, transversal y no experimental. Las técnicas e instrumentos de investigación empleados corresponden a una base de datos conformada por 33 pacientes y la revisión documental; dentro de los resultados obtenidos, se identificó que la mayor parte de pacientes son hombres con una edad entre 61 a 89 años, donde el 54.5% logró percibir el alta médica. En el área de estudio se identificó la presencia de 12 medicamentos que fueron: TZP y MEM (42.4% de uso); LNZ y VAN (27.3%); CRO, LVX y COL (24.2%); AMK (21.2%); VCZ, IPM y SAM (9.1%) y TGC con el 6.1%. A nivel general, se identificaron 8 categorías de reacciones adversas a medicamentos, donde los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se presentaron en todos los antibióticos, destacando como efecto principal la pirexia. Por otro lado, se encuentran los trastornos de la piel (75%), cuyos efectos principales corresponden al prurito y la urticaria generados por los medicamentos CRO, LVX, COL, AMK, TZP, IPM, VAN, SAM y MEM.

ADJUNTO PDF:	SI: X	NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono:0985875619	E-mail:mafer9583@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre:UNIVERSIDAD DEGUAYAQUIL	
	Teléfono: (04) 228-4505	
	E-mail: secretariafcq@ug.edu.ec	



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA
GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO
COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS - ANEXO X**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN
FARMACIA MENCIÓN EN FARMACIA
CLÍNICA**

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO COMERCIAL DE LA OBRA
CON FINES NO ACADÉMICOS.

Yo, María Fernanda Ramón Morocho, con C.I. No. 0703556241, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es "EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HGM EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO COVID-19." son de mi absoluta propiedad y responsabilidad, en conformidad al Artículo 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo la utilización de una licencia gratuita intransferible, para el uso no comercial de la presente obra a favor de la Universidad de Guayaquil.



Firmado electrónicamente por:
**MARIA FERNANDA
RAMON MOROCHO**

**BQF. MARÍA FERNANDA RAMÓN MOROCHO
AUTOR
C.I: 0703556241**

Curiginal

Document Information

Analyzed document	URKUND RAMON MARIA FERNANDA.docx (D111404516)
Submitted	8/18/2021 3:31:00 AM
Submitted by	
Submitter email	maria.jimenezhe@ug.edu.ec
Similarity	1%
Analysis address	maria.jimenezhe.ug@analysis.orkund.com

Sources included in the report

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL / Tesis_Andrea_Morales 5 junio Rev PIMS (URK).docx		
SA	Document Tesis_Andrea_Morales 5 junio Rev PIMS (URK).docx (D108714506)	 1
	Submitted by: maria.jimenezhe@ug.edu.ec	
	Receiver: maria.jimenezhe.ug@analysis.orkund.com	
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL / Tesis Abigail Urkund.docx		
SA	Document Tesis Abigail Urkund.docx (D110550978)	 2
	Submitted by: abi1_g17@hotmail.com	
	Receiver: adonis.belloa.ug@analysis.orkund.com	



Firmado electrónicamente por:
**MARIA ELENA
JIMENEZ
HEINERT**

ANEXO V. - CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 19 agosto 2021

Ab. QF Walter Mariscal Santi Mg.
Decano (e) de la Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada "Evaluación Del Uso De Antibióticos En Unidad De Cuidados Intensivos Del HGM En Pacientes Con Diagnóstico Covid-19", de la estudiante BQF. María Fernanda Ramón Morocho, de la MAESTRÍA EN FARMACIA - MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento (opcional según la modalidad)
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de 1% porcentaje de similitud (firmada), la versión aprobada del trabajo de titulación, el registro de tutorías y la rúbrica de evaluación del trabajo de titulación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el/os estudiante está apto para continuar con el proceso.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:

**MARIA
ELENA
JIMENEZ
HEINERT**

Q.F. MARÍA ELENA JIMÉNEZ HEINERT MSc.
DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN
C.I. 0905366985

INDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
REPOSITORIO DE LA SENESCYT	VI
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA INSTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS	VIII
ANEXO V. - CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN..	X
INDICE DE CONTENIDO	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XIV
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XVI
ÍNDICE DE ANEXOS	XVII
ABREVIATURAS.....	XVIII
CAPÍTULO I	1
1.0 INTRODUCCIÓN	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2. OBJETIVO GENERAL	6
1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
CAPÍTULO II	7
2.0 MARCO TEÓRICO	7
2.0.1 Coronavirus SARS-CoV-2.....	7
2.0.2 Generalidades de los Antibióticos	21
2.1. MARCO CONCEPTUAL	25
2.2. MARCO LEGAL	27
2.3. MARCO INSTITUCIONAL	29

CAPÍTULO III	32
3.0. MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....	32
3.2. MODALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN	32
3.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN	33
3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	33
3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	34
3.5.1. Variable independiente.....	34
3.5.2. Variable dependiente	34
3.6. TECNICAS E INSTRUMENTOS.....	34
3.6.1. Base de datos	34
3.6.2. Revisión documental.....	35
3.6.3. Validez y confiabilidad.....	35
3.7. PLAN PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	36
3.8. PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN.....	36
CAPITULO IV	38
4.0. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	38
4.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	38
4.1.1. Factores sociodemográficos y característicos de los pacientes	38
4.1.2. Antibióticos utilizados y su frecuencia de uso	42
4.1.3. Efectos adversos de los antibióticos identificados.....	43
4.1.4. Revisión documental	71
4.2. INTERPRETACIÓN DE DATOS.....	77
CAPITULO V	79
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	79
CONCLUSIONES	83
RECOMENDACIONES.....	85

ANEXOS	86
BIBLIOGRAFÍA	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 <i>Detalle de los coronavirus que infectan a los seres humanos</i>	8
Tabla 2 <i>Descripción de los coronavirus vinculados con enfermedad grave</i>	8
Tabla 3 <i>Proteínas estructurales y no estructurales</i>	9
Tabla 4 <i>Cuadros clínicos de Covid-19 Leve y Grave</i>	13
Tabla 5 <i>Pruebas de diagnóstico del Covid-19</i>	16
Tabla 6 <i>Tratamiento farmacológico a nivel ambulatorio</i>	19
Tabla 7 <i>Lugar de acción de los fármacos</i>	22
Tabla 8 <i>Servicios que otorga el Hospital General Machala</i>	29
Tabla 9 <i>Variable independiente</i>	34
Tabla 10 <i>Variable dependiente</i>	34
Tabla 11 <i>Sexo</i>	38
Tabla 12 <i>Edad</i>	39
Tabla 13 <i>Comorbilidades</i>	40
Tabla 14 <i>Característica de egreso hospitalario</i>	41
Tabla 15 <i>Antibióticos empleados en pacientes con Covid-19 en UCI</i>	42
Tabla 16 <i>RAM de Ceftriaxona</i>	43
Tabla 17 <i>Efectos adversos de Ceftriaxona</i>	44
Tabla 18 <i>RAM de Levofloxacina</i>	45
Tabla 19 <i>Efectos adversos de Levofloxacina</i>	46
Tabla 20 <i>RAM de Colistina</i>	47
Tabla 21 <i>Efectos adversos de Colistina</i>	48
Tabla 22 <i>RAM de Linezolid</i>	49
Tabla 23 <i>Efectos adversos de Linezolid</i>	49
Tabla 24 <i>RAM de Voriconazol</i>	51
Tabla 25 <i>Efectos adversos de Voriconazol</i>	52
Tabla 26 <i>RAM de Amikacina</i>	53
Tabla 27 <i>Efectos adversos de Amikacina</i>	54
Tabla 28 <i>RAM de Piperacilina + Tazobactam</i>	55
Tabla 29 <i>Efectos adversos de Piperacilina + Tazobactam</i>	56
Tabla 30 <i>RAM de Imipenem</i>	57
Tabla 31 <i>Efectos adversos de Imipenem</i>	58
Tabla 32 <i>RAM de Vancomicina</i>	59

Tabla 33 <i>Efectos adversos de Vancomicina</i>	60
Tabla 34 <i>RAM de Ampicilina + Sulbactam</i>	61
Tabla 35 <i>Efectos adversos de Ampicilina + Sulbactam</i>	62
Tabla 36 <i>RAM de Tigeciclina</i>	63
Tabla 37 <i>Efectos adversos de Tigeciclina</i>	64
Tabla 38 <i>RAM de Meropenem</i>	65
Tabla 39 <i>Efectos adversos de Meropenem</i>	66
Tabla 40 <i>Prevalencia de las categorías de RAM por medicamentos</i>	67
Tabla 41 <i>Prevalencia de los efectos adversos por RAM</i>	68

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Hospital General de Machala.....	31
Gráfico 2. Sexo.....	38
Gráfico 3. Edad	39
Gráfico 4. Comorbilidades	40
Gráfico 5. Característica de egreso hospitalario.....	41
Gráfico 6. Antibióticos empleados en pacientes con Covid-19 en UCI.....	42
Gráfico 7. RAM de Ceftriaxona.....	43
Gráfico 8. Efectos adversos de Ceftriaxona	44
Gráfico 9. RAM de Levofloxacina.....	45
Gráfico 10. Efectos adversos de Levofloxacina.....	46
Gráfico 11. RAM de Colistina	47
Gráfico 12. Efectos adversos de Colistina.....	48
Gráfico 13. RAM de Linezolid.....	49
Gráfico 14. Efectos adversos de Linezolid	50
Gráfico 15. RAM de Voriconazol	51
Gráfico 16. Efectos adversos de Voriconazol.....	52
Gráfico 17. RAM de Amikacina	53
Gráfico 18. Efectos adversos de Amikacina.....	54
Gráfico 19. RAM de Piperacilina + Tazobactam.....	55
Gráfico 20. Efectos adversos de Piperacilina + Tazobactam	56
Gráfico 21. RAM de Imipenem	57
Gráfico 22. Efectos adversos de Imipenem.....	58
Gráfico 23. RAM de Vancomicina	59
Gráfico 24. Efectos adversos de Vancomicina.....	60
Gráfico 25. RAM de Ampicilina + Sulbactam.....	61
Gráfico 26. Efectos adversos de Ampicilina + Sulbactam	62
Gráfico 27. RAM de Tigeciclina.....	63
Gráfico 28. Efectos adversos de Tigeciclina.....	64
Gráfico 29. RAM de Meropenem.....	65
Gráfico 30. Efectos adversos de Meropenem	66
Gráfico 31. Prevalencia de las categorías de RAM por medicamentos.....	67
Gráfico 32. Prevalencia de los efectos adversos por RAM	70

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO II.- FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	86
Anexo 1. Medicamentos esenciales en el manejo de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con diagnóstico confirmado o sospecha de Covid-19	87
Anexo 2. Evidencias de investigación realizada.....	90

ABREVIATURAS

CRO: Ceftriaxona

LVX: Levofloxacina

COL: Colistina

LNZ: Linezolid

VCZ: Voriconazol

AMK: Amikacina

TZP: Piperacilina + Tazobactam

IPM: Imipenem

VAN: Vancomicina

SAM: Ampicilina + Sulbactam

TGC: Tigeciclina

MEM: Meropenem

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, se identificó el registro de un conjunto de casos de neumonía atípica en Wuhan, China, siendo hasta ese momento de procedencia desconocida. Posteriormente, logró reconocerse al agente etiológico como un coronavirus nuevo, denominado SARS-CoV-2, cuya enfermedad producida es el Covid-19 (1). Durante los primeros días del año 2020, esta enfermedad fue reconocida como una emergencia sanitaria con relevancia internacional; puesto que en el país de origen ya se reportaban más de 7,770 casos, de los cuales el 2.2% correspondía al ámbito de defunciones; por otro lado, 18 países ya confirmaban sus primeros casos (2).

En razón del impacto generado por el Covid-19 a nivel global, la Organización Mundial de la Salud determinó esta enfermedad como una pandemia, dado el grado alarmante de inacción (3). El reconocimiento de esta situación se estableció como una causa de conmoción dentro de la sociedad y comunidad médica (4). La pandemia ha afectado de forma profunda la salud y psique de las personas en todo el mundo; dentro de este marco, es importante mencionar las experiencias que ha vivido la población, destacando el trauma, ansiedad, miedo y dolor (5).

Ante el surgimiento del nuevo coronavirus, emergieron múltiples modalidades terapéuticas enfocadas en tratar el Covid-19. En este sentido, se destaca la amplia labor ejecutada por los científicos de todo el mundo, a fin de desarrollar y encontrar un tratamiento efectivo para esta nueva enfermedad. Bajo este enfoque, se incluye el dexametasona; un corticosteroide que contribuye en la reducción del tiempo en que el paciente preserva un respirador, además de salvar la vida de los pacientes que presentan un cuadro crítico o grave. Por otro lado, se incluyen tratamientos en los cuales se emplean medicamentos como lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, interferón y remdesivir, los cuales en un principio sustentaban un limitado o nulo efecto en la mortalidad durante el curso hospitalario del Covid-19 en los pacientes hospitalizados (6). Por lo general,

cuando las personas presentan un cuadro clínico leve, el tratamiento se centra en el alivio de los síntomas mediante la inclusión de analgésicos como acetaminofén o ibuprofeno, jarabes o medicación para la tos, administración de líquidos y descanso (7).

Sin embargo, durante la fase de hospitalización de un paciente por Covid-19 resulta complejo ejecutar una distinción entre un cuadro grave por esta enfermedad y la infección pulmonar secundaria con origen bacteriano. En múltiples estudios, se evidencia que la mayor parte de los pacientes han percibido un tratamiento con antibióticos de amplio espectro, un hecho que no se encuentra exento de complicaciones o riesgos. Dentro de este enfoque, se determina el restrictivo uso de antibioterapia en aquellos pacientes que presentan una alta probabilidad o confirmación de Covid-19; su aplicación se torna específica sobre todo en pacientes que ingresan cuando presentan una enfermedad moderada o leve (8).

La OMS determina que los antibióticos preservan su eficacia cuando combaten infecciones bacterianas, más no, contra los virus; debido que el Covid-19 es generado por dicho factor, ocasionando la inoperancia de los antibióticos ante el tratamiento o prevención del coronavirus. No obstante, se reconoce la utilidad de su función como un método que previene y trata las infecciones bacterianas secundarias, que cuentan con la capacidad de transformarse en una complicación de la enfermedad en pacientes graves (6).

Bajo este paradigma, se reconoce que los antibióticos deben emplearse únicamente para manejar las infecciones bacterianas, considerando el seguimiento de las indicaciones otorgadas por un médico. En el contexto del Covid-19, el consumo de antibióticos ha incrementado de forma significativa en el ámbito hospitalario y presentado un decrecimiento notable en el sector comunitario; la prescripción inadecuada o excesiva de estos medicamentos se contempla como un factor que tiende a favorecer la resistencia bacteriana, fomentando la reducción de eficacia de tratamientos futuros (9). En razón de lo expuesto, el presente estudio se desarrolla con el objetivo de evaluar el uso de

antibióticos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Machala (HGM) en pacientes con diagnóstico Covid-19.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia del Covid-19 se ha establecido como un reto y un desafío para los profesionales de salud a nivel mundial; representa una enfermedad de transmisión comunitaria, la misma que ha llegado para quedarse, cuyas variantes serán afrontadas en el futuro (10,11). El proceso de afrontamiento ha englobado el desarrollo de estrategias de prevención, manejo clínico de la enfermedad y el control generado en la comunidad, como en los centros de salud. Conforme el paso del tiempo, la evidencia ha determinado que las infecciones bacterianas secundarias constituyen un importante factor de riesgo en los resultados adversos del Covid-19. En China se identificó que el 96% de los pacientes con infecciones bacterianas secundarias perecieron; por otro lado, se reconoce que la mayor parte de pacientes con Covid-19 que han sido hospitalizados, tienden a formar coinfecciones bacterianas peligrosas como la neumonía, una grave amenaza para los pacientes infectados que presentan un riesgo alto (12).

Por lo general, cuando las personas de alto riesgo terminan en la unidad de cuidados críticos o intensivos (UCI), se incrementa la posibilidad de que los mismos residan allí por un extenso período, factor que tiende a incrementar el riesgo de exposición por infecciones bacterianas secundarias, las cuales se adquieren de forma endógena (80% de casos) o exógena. En el 10 y 30% de los casos con Covid-19 se reconoce la presencia de las infecciones secundarias, un rango que aumenta de manera significativa en la UCI. Dentro de este marco, factores como las comorbilidades y la edad avanzada, en conjunto con la coinfección bacteriana se establecen como los factores principales que influyen en las tasas de mortalidad por Covid-19 (12,13).

Durante el tiempo que lleva presenta la pandemia del Covid-19, se ha visualizado un incremento en el empleo de los antibióticos, representando un motivo de incertidumbre en el ámbito terapéutico contra el nuevo coronavirus y la irrupción

de aquellos programas centrados en el control de los antibióticos. La OMS determina que las infecciones resistentes por gérmenes contribuyen alrededor de 700,000 muertes en el mundo de forma anual. Es evidente reconocer que los antibióticos no cuentan con la capacidad de combatir el Covid-19, salvo que el paciente presente una coinfección bacteriana (14).

El Covid-19 supone un reto significativo en todos los aspectos que forman la atención sanitaria, además del manejo de las infecciones bacterianas y el efectivo uso de los antibióticos. Diversos estudios han planteado que la mayoría de pacientes con Covid-19 han recibido un tratamiento con antibióticos; sin embargo, es importante reconocer que la prescripción inadecuada y excesiva de este grupo de medicamentos en el ámbito del Covid-19 puede favorecer la resistencia bacteriana, incidiendo en futuras acciones farmacológicas. La identificación de este paradigma alude al hecho de que las infecciones pueden pasar de forma desprevénida, dado la amplia atención que se otorga al abordaje del Covid-19; es por esto que, las infecciones deben considerarse y valorarse con base al tratamiento antibiótico preservado en las guías clínicas, duración de la terapéutica, dosificación, vías de administración y ajuste del tratamiento conforme la evolución microbiológica (15).

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos tiende a prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes, incrementar la mortalidad y costos médicos. El desarrollo de la producción de antimicrobianos ha sido acompañado por un marcado aumento de resistencia a las bacterias, parásitos, hongos, e inclusive virus como el Covid-19, un criterio que puede obstaculizar el tratamiento de la pandemia, dejando a su paso un total de 6,400 muertes (16). Bajo esta perspectiva, el uso racional de los antibióticos en aquellos pacientes con Covid-19, se determina un aspecto clave orientado a la prevención del desarrollo de resistencias bacterianas (17).

En definitiva, la problemática principal del estudio radica en la resistencia antimicrobiana, hecho que proviene del uso excesivo de antibióticos. Dicho factor representa un grave problema para el mundo, dado la tenencia de un conjunto

de consecuencias como la extensión de la estancia hospitalaria del paciente, aumento de la tasa de mortalidad y el incremento de los costos médicos, tanto para el sistema de salud, como la familia y sociedad (18,19).

Los antibióticos empleados en personas con Covid-19 y con un cuadro clínico grave (presencia de neumonía u otro factor) aluden a medicamentos como la Oseltamivir e Interferón alfa-2b (IFN α -2b) nebulizado (20). Mientras que, en el entorno extrahospitalario, en casos de sospecha de coinfección o también sobreinfección bacteriana se emplea el tratamiento antibiótico conforme las recomendaciones centradas en la neumonía adquirida, utilizando medicamentos como la amoxicilina y su combinación con el ácido clavulánico (9).

Con base a lo determinado, surge la imperiosa necesidad de realizar una investigación orientada a la evaluación del uso de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19; esto a fin de valorar el uso racional de los mismos, su eficacia, seguridad y el reconocimiento de los efectos adversos que pueden contribuir en el desarrollo de un impacto negativo en el bienestar y salud de los pacientes. Frente al problema establecido, surge la presente interrogante.

PROBLEMA

¿Cómo evaluar el uso de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19?

HIPÓTESIS

Los antibióticos más usados en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19 refieren a la TZP y MEM.

1.2. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el uso de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19.

1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar los factores sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico Covid-19 internados en la unidad de cuidados intensivos del HGM.
- Identificar los antibióticos empleados en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19 y su frecuencia de uso.
- Reconocer la eficacia, seguridad y efectos adversos de los antibióticos empleados en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19.

CAPÍTULO II

2.0 MARCO TEÓRICO

2.0.1 Coronavirus SARS-CoV-2

2.0.1.1 Descripción del Coronavirus SARS-CoV-2

Los coronavirus constituyen una familia de virus que generan infección en una diversidad de animales, integrando los murciélagos, gatos, camellos y aves; al igual que en los seres humanos. Es una enfermedad zoonótica, lo que indica que su transmisión puede producirse de animales hacia humanos. Los coronavirus que tienden afectar al hombre es el Coronavirus humans (HCoV), cuya incidencia conlleva a la presencia de cuadros clínicos que pueden ir desde los resfriados comunes por concepto estacional, hasta manifestaciones con un índice de gravedad causados por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave, cuyas siglas en inglés es SARS; y, el Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) (21).

El coronavirus SARS-CoV-2 surge a finales del año 2019 en la provincia de Hubei, específicamente en la ciudad de Wuhan, y representa un tipo de coronavirus nuevo que afecta a las personas; por lo general, en el 80% de los casos, se presentan síntomas respiratorios leves. Es importante reconocer que el virus como tal, se determina Coronavirus SARS-CoV-2; mientras que la enfermedad que genera, se reconoce como Covid-19 (22). El análisis genómico estableció que el SARS-CoV-2 se relaciona filogenéticamente con los virus de murciélagos, siendo estos animales los principales reservorios posibles (23).

Actualmente, los coronavirus que infectan a los seres humanos son siete (24), los cuales se establecen en la siguiente tabla.

Tabla 1

Detalle de los coronavirus que infectan a los seres humanos

Nombre	Fecha del descubrimiento	Género	Patogenicidad
HCoV-229E	1960	Alta	Baja
HCoV-OC43	1960	Beta	Baja
SARS-CoV-1	2002	Beta	Elevada
HCoV-NL63	2004	Alfa	Baja
HCoV-HKU1	2005	Beta-A	Baja
MERS-CoV	2012	Beta	Elevada
SARS-CoV-2	2020	Beta	Elevada

Tomado de Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión; por Aguilar, Hernández e Ibanes (24).

Por otro lado, existen tres coronavirus que poseen una alta patogenicidad y afectan potencialmente a los seres humanos, los cuales son: el SARS-CoV-1 (Síndrome Respiratorio Agudo Grave), MERSCoV (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) y el SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2 (24), los cuales se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 2

Descripción de los coronavirus vinculados con enfermedad grave

Características	SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Origen	Guangdong, China	Medio Oriente	Wuhan, China
Fecha de origen	Noviembre de 2002	Abril del 2012	Diciembre del 2019
Control de la enfermedad	5 de julio del 2003	Activa	Activa
Origen	Murciélago	Murciélago	Murciélago
Receptor en humanos	ACE2 (enzima convertidora de angiotensina)	DDP4 (dipeptidil-peptidasa)	ACE2 (enzima convertidora de angiotensina)
Huésped intermediario	Civeta común de las palmeras	Camellos	Pangolín
Enfermedad causada	SARS	MERS	COVID-19
Número de países afectados	29	27	216
Casos confirmados	8,097	2,519	27'236.916
Defunciones (letalidad %)	776 (9.6)	866 (34)	891.031 (3.2)
RO	1.8 - 2.5	0.3 - 1.3	2 - 4

Tomado de Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión; por Aguilar, Hernández e Ibanes, 2020 (24).

2.0.1.2 Etiología del COVID-19

El análisis completo del genoma viral determinó que el virus comparte en un 88% la secuencia de identidad de dos coronavirus similares que refieren al SARS y el SARS-Cov-2. El coronavirus es un ácido ribonucleico envuelto y monocatenario, cuya denominación se debe a una apariencia de corona solar con picos superficiales entre 9 y 12 nanómetro (nm) de longitud. Dentro de este contexto, se destaca la existencia de cuatro principales proteínas estructurales codificadas por el genoma del coronavirus en la envoltura, siendo la proteína pico (S) la que se unifica con el receptor de la enzima transformadora de angiotensina 2 (ACE2) e interviene en la fusión posterior de las membranas de la célula huésped y la envoltura, coadyuvando en la entrada del virus (25).

El virus SARS-CoV-2 se caracteriza por estar envuelto; posee un diámetro que va entre los 60 y 140 nm y mantiene una forma elíptica, pleomórfica y esférica. El genoma viral posee alrededor de 27 a 32 kb; y, cuenta con la capacidad de codificar las proteínas estructurales y no estructurales, las cuales son: espícula, proteína de membrana, proteína de la nucleocápside y la proteína de la envoltura, los mismos se detallan en la siguiente tabla (26).

Tabla 3
Proteínas estructurales y no estructurales

Proteína	Descripción
Espícula (proteína S)	Su proyección se genera por medio de la envoltura viral, formando en la corona las espículas. Esta proteína se halla glucosilada, y su función se orienta a la mediación y fusión del receptor con la célula del huésped.
Proteína de membrana (M)	Cuenta con dos extremos; el extremo C que alude al terminal interno largo y el dominio N/terminal corto, lo cual se presenta en el espacio externo de la envoltura. Esta proteína juega un rol fundamental en el ensamble del virus.

Proteína de la nucleocápside (N)	Se relaciona con el genoma del Ácido ribonucleico (ARN) con el objeto de constituir la nucleocápside; se estima que esta proteína interviene en la regularización de la síntesis del ARN y a su vez, interacciona con la proteína M durante la fase que se genera la replicación viral.
Proteína de la envoltura (E)	Es la proteína que opera como porina, creando canales iónicos. Existe un desconocimiento acerca de su función específica; no obstante, esta proteína contribuye en el ensamble del virus en el SARS-CoV.

Tomado de Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2; por Alvarado et al., 2020 (26).

2.0.1.3 Fisiopatología del COVID-19

El virus SARS-CoV-2 principalmente afecta el sistema respiratorio; sin embargo, también se encuentran involucrado con otros órganos del sistema. Los coronavirus humanos como el NL63 y el 229E se consideran los responsables de la generación de los resfriados comunes y del crup (inflamación de la tráquea y laringe), los mismos pertenecen al género α . Por otro lado, el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 corresponden al género β (27).

La enfermedad por SARS-Cov2 en humanos se encuentra conformada por cuatro etapas:

- Etapa 1: Fase de incubación - paciente asintomático (Con o sin virus que puede detectarse).
- Etapa 2: Fase de contagio - el paciente es sintomático, pero no presenta gravedad (El virus es detectable).
- Etapa 3: Fase de contagio - paciente presenta síntomas con un grave deterioro respiratorio (El virus es detectable con una carga alta).
- Etapa 4: Fase de resolución - paciente asintomático (Con o sin virus detectable).

2.0.1.4 Transmisión del COVID-19

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las infecciones respiratorias se transmiten por medio de gotas de diversos tamaños. En este sentido, aquellas partículas que poseen un diámetro de $> 5\text{-}10\mu\text{m}$ son denominadas como gotitas respiratorias; no obstante, cuando mantienen $<5\mu\text{m}$ de diámetro, se reconocen como núcleos de gotitas. La evidencia actual determina que el virus del Covid-19 se transmite entre personas principalmente por las gotitas respiratorias y las rutas de contacto. Este tipo de transmisión se desarrolla cuando la persona mantiene un contacto cercano (ratio de un metro) con alguien que presenta síntomas de problemas respiratorios; por ende, está expuesto al riesgo de contraer las mucosas o la conjuntiva, dada la exposición de las gotitas respiratorias (28).

Cabe mencionar que la transmisión también se genera por medio de fómites dentro del entorno inmediato en torno a la persona infectada. En razón de lo expuesto, se determina que la propagación del virus se produce de forma directa (contacto directo con personas infectadas) e indirecta (contacto indirecto con superficies u objetos empleados por la persona infectada). Por otro lado, se incluye la transmisión aérea, la misma que alude a la presencia de microbios en el interior de las gotas; en este sentido, los núcleos que, por lo general, son partículas de $<5\mu\text{m}$ de diámetro, pueden perdurar en el aire por un período de tiempo largo, transmitiéndose a distancias superiores a un metro. El contagio de modo aéreo se presenta bajo circunstancias específicas, considerando procedimientos como la intubación endotraqueal, aspiración abierta, ventilación manual previo a la intubación, broncoscopia, administración de tratamiento nebulizado, traqueotomía, entre otros (28).

Referente a la transmisión por fómites; es importante reconocer que las gotículas o secreciones respiratorias que los sujetos infectados expelen, cuentan con la capacidad de contaminar los objetos o superficies, generando fómites. En dichos espacios es posible la detección de viriones del SARS-CoV-2 viables o ARN de carácter vírico, a través de la RCP-RT durante un período de tiempo que puede

ir desde un par de horas a días, criterio que dependerá del ambiente (humedad, temperatura), tipo de superficie y entorno. Usualmente, las concentraciones altas de partículas se presentan en centros sanitarios donde se han atendido a pacientes con Covid-19. A pesar de la disposición fiable de datos científicos con respecto a la contaminación de las superficies en razón del SARS-CoV-2 y el mantenimiento viable de los viriones en ciertas superficies, es fundamental reconocer la inexistencia de informes particulares en los cuales se haya corroborado de forma directa la transmisión por fómites; puesto que, las personas que generen algún contacto con una superficie contaminada frecuentemente, también puede mantener un contacto cercano con aquellos individuos con Covid-19, dificultando las diferencias entre ambos métodos de transmisión (29).

Adicional, existen otros mecanismos de transmisión como el fecal-oral, vertical, sexual, ocular y sanguínea. En el primer factor, su incidencia se genera conforme la capacidad de infección hacia las células del epitelio intestinal por medio de la proteasa TMPRSS2 y la enzima transformadora de angiotensina 2 (ACE2). Existen reportes de excreción viral en heces de pacientes asintomáticos, al igual que en pediátricos; sin embargo, el potencial de infección bajo esta vía aún es cuestionable. Referente al modo vertical, es importante resaltar la necesidad de generar mayor evidencia a fin de determinar conclusiones finales, criterio que se apega a la vía de transmisión sexual. El mecanismo ocular es un método explorado recientemente; por ende, existen escasos registros de conjuntivitis por SARS-CoV-2. Además, la epidemiología establece una incidencia entre 0.8 al 4.8%. Finalmente, se resalta la inexistencia de evidencia que exprese la transmisión del virus a través de la transfusión de los hemoderivados (24).

Es importante mencionar que, raramente el Covid-19 se disemina entre personas hacia animales; esta difusión se genera en determinadas situaciones (contacto cercano). En la actualidad, la difusión de este método de transmisión mantiene un riesgo bajo; sin embargo, a nivel mundial existen notificaciones que incluyen perros y gatos que se encuentran infectados por el virus que produce el Covid-19 (30). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)

determinaron que las mascotas deben ser tratadas al igual que los familiares humanos a fin de protegerlos con respecto a la infección por COVID-19. Dentro de este enfoque, se destaca la exclusión de mascarillas para las mascotas; aquellos que poseen síntomas, comúnmente son leves y pueden ser tratados dentro de hogar (31).

2.0.1.5 Síntomas del COVID-19

Los síntomas del Covid-19 se manifiestan entre 1 a 14 días posterior a la exposición del virus; los más comunes son: fiebre, cansancio, tos seca. Por otro lado, se incluyen aquellos signos menos frecuentes que igualmente pueden afectar a los pacientes, tales como: congestión nasal, pérdida del olfato y gusto, dolor de cabeza, garganta, articular y muscular, conjuntivitis (enrojecimiento ocular), erupciones cutáneas (diversos tipos), vértigo/escalofríos, diarrea, dificultad para respirar, fatiga, temblores repetidos con escalofríos, palidez en los dedos de manos y pies, náuseas y vómitos. Es importante reconocer que las personas con el Covid-19 pueden tener ciertos síntomas, todos o ninguno (6,32,33). Es importante reconocer la existencia de dos cuadros clínicos por Covid-19 que son: leve y grave, los mismos se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 4
Cuadros clínicos de Covid-19 Leve y Grave

Cuadros clínicos de Covid-19 Leve y Grave	
Covid-19 Leve	Covid-19 Grave
La mayor parte de las personas con Covid-19 solo presentaran un caso leve, lo cual se caracteriza por los siguientes factores: • Posee alguno de los síntomas comunes del Covid-19, como la pérdida del olfato/gusto, fatiga y tos. • No presentan dificultad para respirar • No se evidencian imágenes anormales del tórax Los casos leves pueden generar efectos duraderos; las personas que experimentan síntomas meses después	Los síntomas que caracterizan este cuadro son: • Cara o labios de tonalidad azul • Presión o dolor persistente en el pecho • Dificultad para respirar (disnea) • Somnolencia excesiva • Confusión • Pérdida de apetito • Temperatura elevada (sobre los 38° C)

de haber contraído por primera vez el virus; y, posterior a que el virus ya no sea detectable en el cuerpo, se reconocen como transportistas de larga duración. Aproximadamente, un tercio de todos los casos de Covid-19 son asintomáticos, y el 75% permanecerá de esta forma pese a la entrega de un resultado positivo por Covid-19.

Existen otros signos que se presentan con una menor frecuencia, como lo siguientes:

- Merma de la conciencia (en ocasiones relacionada con convulsiones)
- Depresión
- Ansiedad
- Trastornos del sueño
- Irritabilidad
- Complicaciones neurológicas raras y graves (accidentes cerebrovasculares, lesiones neurales, inflamación del cerebro y estado delirante)

Tomado de Everything You Should Know About the 2019 Coronavirus and COVID-19; por Healthline, 2021 (32) e Información básica sobre la COVID-19; por Organización Mundial de la Salud, 2020 (6)

2.0.1.6 Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19

Los factores de riesgo más habituales de contagio por Covid-19 incluyen el contacto cercano con una persona infectada por Covid-19 durante un tiempo mayor a cinco minutos y en un espacio menor a dos metros o seis pies. Al igual que la presencia de un infectado que haya estornudado o tosido cerca de otros (34). Dentro de los factores demográficos se integra la elevada densidad de la población, limitado número de médicos, hospitales y una limitada vacunación contra la tuberculosis (BCG). En el ámbito político-económico se destaca la elevada apertura económica, fuerte democracia política, conectividad urbana y el alto número de viajes internacionales. La temperatura media baja constituye un factor medioambiental, mientras que la tasa baja de infección por paludismo, enfermedad diarreica en menores de 5 años y la tasa alta de infección por VIH son condiciones comórbidas (35).

Por otro lado, en un estudio bibliográfico se identificaron otros factores de riesgo como: la edad (personas mayores 50 años), diabetes, enfermedades cardíacas, renales (en proceso de diálisis), del hígado y sistema respiratorio. Asimismo, se incluye la obesidad ($IMC \geq 40$), fumar, inmunosupresión, multimorbilidad, asma, enfermedad pulmonar crónica y vivir en un centro de cuidados o asilo de

ancianos. Otros estudios han determinado el sexo (masculino), comorbilidades, etnia afroamericana, receptores de trasplantes de órganos, cáncer de sangre o de médula ósea, embarazo y condiciones que afectan el cerebro y el sistema nervioso (36).

Adicional, se incluye la etnia asiática, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, quimioterapia contra el cáncer, Corticosteroide, Hiperlipidemia y el efecto Afterburn (EPOC según sus siglas en inglés). Con respecto a los riesgos de mortalidad por medicación, se integra la hidroxiclороquina con macrólido o la monoterapia con cloroquina; existe un menor riesgo con inhibidores de la ECA y los ARB (37).

Los factores de riesgo asociados con el Covid-19 en un estado de gravedad bajo las condiciones comórbidas implica la tuberculosis, anemia y personas con VIH. En el contexto de la muerte, los factores de política y del sistema de salud aluden a los índices bajos de prevención, entorno, detección y respuesta de riesgo (35). Por otra parte, se integran las enfermedades cardiovasculares, aumento de leucocitos, disminución de plaquetas, incremento de CRP, PCT, LDH, AST, ALT y SCr (38).

2.0.1.7 Detección de COVID-19

Uno de los elementos críticos orientados al afrontamiento del Covid-19 deriva del empleo de las pruebas de diagnóstico; en este sentido, se destaca el reconocimiento de dos pruebas de Covid-19 que son: a base molecular y basadas en la detección de antígenos (ver tabla 5). La primera prueba detecta la presencia del virus (ARN viral) pero no localiza si la persona previamente ha estado en contacto con el virus, situación que se asemeja con las pruebas Covid-19 basadas en la detección de antígenos, la misma que detecta la presencia de antígenos virales (proteínas). Existen diferentes marcadores (ARN viral, anticuerpos y antígenos) que pueden realizarse en diversos entornos como las pruebas de laboratorio y las pruebas en el punto de atención o cerca del paciente (39,40).

En la siguiente tabla se presentan las generalidades de las pruebas de COVID-19 de base molecular y basadas en antígenos.

Tabla 5

Pruebas de diagnóstico del Covid-19

Pruebas de COVID-19 de base molecular	Pruebas de COVID-19 basadas en antígenos
¿Qué son? Son muestras que se toman de la nariz de una persona o de la parte superior de la garganta. Permite la valoración durante la etapa temprana y de infección. ¿Cómo funcionan? Analizan el material genético específico viral que exhibe la presencia del virus dentro del cuerpo. ¿Dónde se realiza la prueba? En cualquier lugar (uso de hisopo nasofaríngeo); el personal de salud debe emplear equipos de protección personal (EPI). El análisis y la preparación de los hisopos se ejecuta en laboratorios especializados; las pruebas en puntos de atención se ejecutan con dispositivos móviles en consultorios médicos y clínicas. Accesorios y componentes de la prueba Hisopos nasales, nasofaríngeos (NP) o de garganta EPI para el personal que procesa y toma los hisopos Equipo de prueba molecular Reactivos de prueba molecular, incluyendo los controles de calidad Dependiendo la plataforma (sea en laboratorio o punto de atención) es posible el requerimiento de un reactivo externo adicional (reactivo de extracción)	¿Qué son? Pruebas que detectan la ausencia o presencia de proteínas del virus, denominado antígenos ¿Cómo funcionan? Las pruebas detectaron un material específico proteico viral que exhibe la presencia del virus en el cuerpo. Se pueden emplear múltiples tipos de muestra para este tipo de pruebas, como sangre, heces y saliva. ¿Dónde se realiza la prueba? En consultorios médicos, clínicas y salas de emergencia; el personal médico debe poseer EPI. Las pruebas de antígenos se desarrollan y validan para autocomprobación. Accesorios y componentes de la prueba Conforme la tecnología utilizada: Muestras de sangre, hisopos y otros colectores de fluidos biológicos EPI para el personal médico que toma la muestra Dependiendo de la plataforma, se puede necesitar un reactivo externo adicional Reactivos para pruebas de antígenos, incluyendo los controles de calidad Equipo de prueba de antígenos

Tomado de What types of diagnostic tests exist to detect COVID-19?; por MedTech Europe, 2020 (39).

Por otra parte, se destacan los exámenes empleados para la detección de la respuesta inmune hacia el virus que son las pruebas serológicas para Covid-19 que aluden a las pruebas de anticuerpo. Este tipo de pruebas se ejecutan regularmente en muestras de sangre (capilar, venosa o suero) y detecta si la persona ha desarrollado anticuerpos contra el SARS-CoV-2. La utilidad de la prueba serológica se presenta en una etapa posterior a la infección, debido que los anticuerpos requieren entre 5 a 14 días para desarrollarse y detectarse en la sangre. La prueba serológica se puede utilizar como una herramienta de diagnóstico complementario; sus componentes/accesorios conforme la tecnología empleada demanda el uso de colectores de muestras de sangre o lancetas, EPI, reactivos con pruebas de serología y las máquinas de prueba de serología (39).

Las pruebas serológicas permiten convalidar la respuesta inmunológica de un patógeno referente a un grupo determinado de virus (coronavirus). La obtención de mejores resultados implica la tenencia de muestras de sueros emparejadas (etapa convaleciente y fase aguda) conforme los casos de investigación (41). Las técnicas que emplean las pruebas comerciales aluden al uso de inmunoensayo de flujo lateral (IFL), inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) y ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) (42).

2.0.1.8 Tratamiento del COVID-19

Los pacientes que presentan un cuadro clínico leve son manejados de forma sintomática, aplicando el aislamiento social; mientras que, los casos graves tienden a ser aislados en los centros sanitarios, preservando un tratamiento centrado en el alivio de los síntomas habituales y la oxigenoterapia. Con respecto a los casos críticos, se destaca el empleo de ventilación médica y el soporte respiratorio. Dentro de este enfoque, los medicamentos antivirales utilizados refieren a la ribavirin y la combinación entre ritonavir/lopinavir/ y remdesivir (43).

En pacientes con sospecha o un diagnóstico confirmado por infección de SARS-CoV-2, se otorga un tratamiento sintomático, el mismo que se encuentra

vinculado con medidas de hidratación e higiene. Este tipo de tratamiento integra analgésicos y antipiréticos para los dolores de cabeza, fiebre y mialgias. El paracetamol se considera el medicamento preferente; puesto que, sustenta un mejor perfil de seguridad frente a los antiinflamatorios no esteroides (AINE) con respecto al riesgo hemorrágico, renal y cardiovascular, sobre todo en pacientes con multimorbilidad y edad avanzada. Referente al empleo de ibuprofeno u otros AINEs y su asociación con el deterioro de la enfermedad, se destaca la limitada evidencia acerca de casos de preocupación vinculados con los efectos negativos de estos medicamentos (9).

Por otro lado, se incluye el Remdesivir, un medicamento antiviral aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para el tratamiento del Covid-19 en niños (12 años), adultos y mayores que se encuentran internados en los centros de atención (7). En un estudio orientado a la evaluación de la seguridad y eficacia clínica de los agentes terapéuticos utilizados en pacientes con Covid-19 hospitalizados, se identificó que tras el uso del remdesivir presentaron una media de tiempo de recuperación de 10 días; sin embargo, se registraron eventos adversos graves en el 24.6% de los pacientes analizados, destacando la insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia respiratoria aguda, demandando la necesidad de intubación endotraqueal (44,45).

Referente a los corticoides, se determina su utilidad en casi todos los pacientes con Covid-19 que se encuentran en una situación crítica y grave (46). Sin embargo, en el estudio de Nadal y Cols (9) se evidenció la no utilización de la dexametasona u otros corticoides sistémicos orientados al tratamiento o prevención del Covid-19 en personas que no demandan la oxigenoterapia durante los 7 primeros días a partir del inicio de los síntomas. No obstante, en pacientes con oxígeno suplementario, o con sistema de Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) con 7 días de evolución clínica se destaca la recomendación de emplear la dexametasona. En cuanto a la Lopinavir-ritonavir, la evidencia no recomienda su utilidad, dada la falta de un perfil de seguridad, situación que se asemeja a la Hidroxicloroquina y cloroquina (47).

En los lineamientos otorgados por el MSP, se destacan un conjunto de elementos claves orientados al tratamiento farmacológico del paciente ambulatorio con Covid-19, los cuales se detallan a continuación (48).

Tabla 6

Tratamiento farmacológico a nivel ambulatorio

Tratamiento farmacológico	Descripción
Fármacos antivirales experimentales para COVID-19:	o No se ha evidenciado eficacia en ningún medicamento como un tratamiento curativo del Covid-19. Se sugiere la exclusión de los fármacos experimentales específicos que no presentan una seguridad y efectividad suficiente. Por otro lado, no se debe emplear cloroquina o hidroxicloroquina de forma combinada o sola a nivel ambulatorio. Adicional, no se recomienda el empleo de famotidina, vitamina D, ivermectina, colchicina y azitromicina como tratamiento del Covid-19.
Dolor y fiebre	Se recomienda el uso de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), estos últimos en dosis bajas.
Antibióticos	No presentan actividad antiviral; por ende, no deben ser administrados de forma rutinaria en los pacientes con Covid-19 en su tratamiento.
Corticosteroides	No se recomienda el empleo generalizado de corticoides en el tratamiento de pacientes con Covid-19 en el ámbito ambulatorio.
Antitusígenos	Se destaca la posibilidad de establecer medidas antitusígenas farmacológicas en casos severos; además, de aquellas etapas en donde no existen contraindicaciones en su uso. En este caso se debe emplear Dextrometorfano.

Tomado de Consenso multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de Covid-19; por MSP, 2020 (48).

Considerando la fase en donde los pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha por Covid-19 ingresados en las unidades de cuidados, se destacan un conjunto de medicamentos esenciales para su manejo y tratamiento, otorgado

por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los cuales se visualizan en el anexo A (49,50).

2.0.1.9 Epidemiología del COVID-19

Hasta el 9 de marzo del año 2021, se reconoció la notificación de 116'736,437 casos confirmados por Covid-19 a nivel mundial, integrando un total de 2'593,285 muertes, de los cuales, el 45% de los casos y el 48% de las defunciones procedieron de la región de Las Américas. En este territorio, entre del período diciembre 2020 a febrero del 2021, la subregión norte aportó con el 68.9% de los casos; mientras que el 28.5% derivó de América del Sur; subcontinente que también contribuyó en el 85% de las muertes totales, en comparación con el 14.5% de Norteamérica (51).

Hasta marzo del 2021, 31 naciones de las Américas notificaron la tenencia de variantes de preocupación. Asimismo, se ha registrado el incremento de puerperas y gestantes con Covid-19, dado la notificación de 172,552 mujeres embarazadas que dieron positivo a SARS-CoV-2. En los pueblos indígenas se destacan 392,646 casos acumulados con un total de 5,605 muertes. Considerando los adultos mayores, se destacan países como Costa Rica y Guatemala; en la primera nación, mujeres y hombres ≥ 80 años sustentan un alto riesgo de perecer por Covid-19; mientras que en Guatemala el alto riesgo de enfermar de la población se ubica entre 60 a 69 años; en tanto que, el índice de muerte es de 70 a 79 años en hombres y en mujeres se establece en ≥ 80 años. En cuanto a la población infantil, se determina la notificación de 3,256 casos del Síndrome inflamatorio multisistémico (SIM), además de 95 defunciones (51).

En el contexto nacional, de acuerdo con el boletín epidemiológico Covid-19 N° 196 emitido en septiembre del 2020, se evidenció el reconocimiento de 116,451 casos confirmados con pruebas PCR, 174,445 casos descartados y 96,202 pacientes recuperados. En el ámbito de defunciones, se identificó 7,083 muertes confirmadas (52).

En la actualidad, la situación nacional por Covid-19 con fecha de inicio del 29 de febrero del 2020 a fecha de corte del 21 de marzo del 2021 se registraron 362,843 casos confirmados con pruebas PCR y 309,541 pacientes recuperados. En el caso de defunciones, se incluyen un total de 12,795 muertes confirmadas, 817,182 casos descartados, 38,960 casos con alta hospitalaria, 1,404 hospitalizados estables y 650 hospitalizados con un pronóstico reservado. Las provincias con mayor número de casos confirmados son: Pichincha (126,538), Guayas (47,536) y Manabí (27,592). Cabe mencionar que, el 51.6% de los casos nacionales confirmados derivan del sexo masculino; mientras que, el 48.4% restante pertenece al sexo femenino. El grupo etario más afectado alude a las personas entre 20 a 49 años, con el 60.4% de participación (53).

2.0.2 Generalidades de los Antibióticos

2.0.2.1 Definición de los antibióticos

El término antibiótico fue empleado por primera vez en el año 1942 por Selman Waksman y sus colaboradores en un conjunto de artículos científicos, a fin de describir una sustancia generada por un microorganismo antagónico hacia el crecimiento de otros con dilución alta. En la actualidad, el concepto de antibiótico se aplica a cualquier medicamento que inhibe el crecimiento de las bacterias o las mata, independientemente de si el mismo ha sido producido por un microorganismo o no. La función de los antibióticos se centra en la prevención y tratamiento de infecciones y bacterias; su administración se contempla como una medida preventiva, aunque, se gestiona su limitación en poblaciones en riesgo dado la tenencia de un sistema inmunológico debilitado (54).

Los antibióticos son medicamentos que tienden a eliminar las bacterias; sin embargo, en ciertos casos, no todas son eliminadas o detenidas, desarrollándose y difundiéndose con mayor fuerza. Cabe mencionar que los antibióticos combaten las bacterias; no obstante, su utilidad no se refleja con los virus como la gripe, tos, congestión nasal, infecciones de oído, entre otros. Un tratamiento efectivo centrado en el uso de antibióticos infiere en la participación

del proveedor de salud, quien determinará la necesidad de su uso, los efectos secundarios, posología y demás instrucciones (55).

2.0.2.2 Clasificación de los antibióticos

La clasificación principal de los antibióticos implica tres formas que son: bacteriostáticos o bactericidas (interacción al germen antibiótico), por el lugar de acción y por la estructura química. Con respecto al primer factor, los bacteriostáticos implican las concentraciones que se adquieren en los tejidos o suero, impidiendo la multiplicación y el desarrollo bacteriano, sin generar su destrucción; mientras que, los bactericidas preservan una acción letal, que produce una lisis bacteriana (56). En cuanto a la modalidad de lugar de acción, el mismo refiere a un mecanismo que permite que el antibiótico cuente con la capacidad de inhibir el desarrollo de una bacteria o destruirla; es decir que, actúan en el microorganismo (57). La clasificación por estructura química se basa en las semejanzas químicas de ciertos antibióticos, cuyos núcleos estructurales poseen propiedades físicas y farmacológicas, donde se destacan las quinolonas, b-lactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas y sulfonamidas (58).

Considerando como criterio fundamental el lugar de acción (59), se establece su descripción en la siguiente tabla.

Tabla 7
Lugar de acción de los fármacos

Lugar de acción	Diferencias aprovechables	Fármaco antibacteriano
Membrana citoplásmica	Las bacterias disponen de una membrana plasmática dentro de la pared que consiste de una bicapa fosfolipídica, como en las células eucariotas.	Polimixinas
Pared celular de peptidoglucanos	Son una característica exclusiva de las células procariotas que no comparten las células eucariotas.	Penicilina Cefalosporinas Glucopéptidos

Ácidos nucleicos	El genoma bacteriano mantiene una forma única en la cadena circular del ADN más plásmidos auxiliares que no se encuentran encerrados en la cubierta nuclear. Los fármacos interfieren directa o indirectamente en el metabolismo, la transcripción y replicación del Ácido desoxirribonucleico (ADN y el Ácido ribonucleico (ARN).	Quinolonas Antifolatos Rifampicina
Síntesis de proteínas	Las diferencias del ribosoma bacteriano (subunidades 50S+30S) con relación al de los mamíferos (subunidades 60S+40S) son suficientes para que los componentes del ribosoma bacteriano sean buenos dianas farmacológicas.	Tetraciclina Ácido fusídico Aminoglucósidos Cloranfenicol Macrólidos

Tomado de Lo Esencial En Farmacología: Curso Crash; por Page y Battista, 2018 (59).

2.0.2.3 Seguridad de los antibióticos

Por lo general, los antibióticos son considerados seguros, dado que los mismos se examinan con la finalidad de detectar cualquier efecto negativo que puede incurrir al momento de su administración. Cabe mencionar que, ciertos antibióticos han ido relacionados con una amplia extensión de efectos secundarios que van desde la categoría leve hasta grave, dependiendo del antibiótico empleado. Los efectos secundarios aluden al reflejo de hipersensibilidad, propiedades toxicológicas o reacciones alérgicas. El perfil de seguridad de aquellos medicamentos nuevos, comúnmente no han sido establecidos con precisión en comparación con aquellos que preservan una larga historia (54).

La OMS determinó que, de 10 pacientes, uno experimenta un evento adverso en el período de estancia hospitalaria. Los antibióticos constituyen los medicamentos de mayor prescripción en la esfera hospitalaria, manteniendo un aumento sobre todo en la unidad de cuidados intensivos. La Comisión de Farmacia de los establecimientos hospitalarios cuentan con la función de seleccionar, evaluar, promover e informar el adecuado uso de los antibióticos; la mayor parte de estos medicamentos deben ser reconstituidos a fin de gestionar su administración correcta. En este sentido, el personal de enfermería posee la responsabilidad de su preparación y suministro conforme la prescripción médica (60).

2.0.2.4 Eficacia y efectividad del medicamento

En los medicamentos, la eficacia se evalúa en razón de las condiciones ideales; es decir que, se genera ante la selección de pacientes conforme un conjunto de criterios que se adhieren de forma estricta al esquema de administración. La eficacia es una variable que se mide ante la supervisión de expertos. Por otro lado, la efectividad se fundamenta en la funcionalidad del medicamento y su utilidad en el mundo real. Comúnmente, los medicamentos son eficaces durante los ensayos clínicos; sin embargo, en la praxis de la realidad no es suficiente, incluyendo de forma adicional, una baja efectividad (61).

En el caso de los antibióticos, estos tienden a ser eficaces únicamente cuando se enfrentan a las infecciones bacterianas, ciertos tipos de parásitos e infecciones micóticas (62). Los antibióticos, sean de espectro estrecho como amplio se emplean ampliamente en el tratamiento de las infecciones específicas por parte de un conjunto de microorganismos o por patógenos. La administración se genera bajo tres modos que implica la vía oral, tópica e intravenosa (63). Dentro de este enfoque se incluye la resistencia a los antibióticos, lo cual se presenta cuando las bacterias mutan en razón del empleo de este tipo de fármacos. La resistencia de antibióticos produce el incremento de los costos médicos, prolongando la estancia hospitalaria e incrementando el índice de mortalidad (19).

2.1. MARCO CONCEPTUAL

Equipo de protección personal (EPP)

Se determina como un equipo especial empleado para establecer una barrera entre los microbios y la persona; la barrera tiende a reducir las probabilidades de exposición y propagación de microbios. Los tipos de EPE incluyen la utilización de guantes, máscaras, protección de ojos y ropa (64).

Asintomático

Es un término que refiere a la ausencia de síntomas; se considera una persona asintomática cuando el mismo ha logrado recuperarse de una afección o enfermedad y no presenta ningún signo/síntomas. Asimismo, puede mantener algún padecimiento, con la diferencia de que no manifiesta algún indicio de ello (65).

Sintomático

Refiere a la presencia de síntomas o signos procedentes de una determinada enfermedad o afección (66). Cuando una persona presenta síntomas habituales relacionados con una enfermedad, son consideradas sintomáticos (67).

Cuarentena

El término cuarentena se define como la separación de una persona o grupo de personas que han sido expuestas a una enfermedad de carácter contagioso, pero que no presentan síntomas aún; sin embargo, se realiza dicha acción con la finalidad de evitar la propagación de una determinada afección. La cuarentena abarca el uso de higiene estándar (lavado de manos, evitar tocarse la cara), evadir el compartimiento de utensilios, como toallas entre personas de un mismo hogar, permanecer en casa, no tener visitas y mantener distancia con otros (1 metro) (68).

Epidemia

El término epidemia se reconoce como una enfermedad que logra propagarse de forma activa; puesto que, existe un descontrol en el brote, impulsando su presencia en el tiempo. Bajo este paradigma, se evidencia un incremento de casos dentro de una misma área geográfica (69).

Pandemia

El concepto de pandemia alude a la difusión mundial de una enfermedad nueva (70). La diferencia que existe con la epidemia, refiere al nivel en como incrementan los casos y el alcance global de la enfermedad. El coronavirus se estableció como una pandemia, dado su extensión hacia todos los continentes (71).

Distanciamiento social

El distanciamiento social también denominado distanciamiento físico reside en la preservación de una distancia segura entre las personas que habitan dentro de un mismo hogar. La práctica del distanciamiento social implica mantener una distancia mínima de 6 pies (que refiere a una extensión aproximada de dos brazos) con otros miembros que no forman parte de la familia (72).

Antibióticos

Son medicamentos que tienden a combatir las infecciones bacterianas en animales y personas; su funcionamiento alude a la erradicación de las bacterias, obstaculizando su crecimiento y reproducción. Los antibióticos se administran a través de tres vías, que son: oral, tópica o intravenosa (73).

Estado de alarma

Significa una medida que puede ser ejecutada por el gobierno en tiempos complicados; este concepto determina las limitaciones que se otorgan hacia las personas (74).

Anticuerpos

Los anticuerpos se definen como un conjunto de proteínas que pertenecen al sistema circulatorio de la sangre e inmune. Ante el reconocimiento de sustancias impropias dentro del organismo, como toxinas, bacterias o virus, los anticuerpos las neutralizan. Cuando el cuerpo ha estado propenso a una sustancia concreta, denominado antígeno, los anticuerpos que han sido generados para su ataque, logran persistir en la sangre, a fin de otorgar protección en el futuro (75).

2.2. MARCO LEGAL

En el artículo 32 de la Constitución del Ecuador se reconoce a la salud como un derecho garantizado por el Estado; su ejecución implica el desarrollo de otros derechos, dentro de los cuales se destaca la alimentación, el trabajo, la cultura física, la seguridad social, entre otros que impulsan el buen vivir. La entrega de servicios de salud se rige bajo un conjunto de principios, donde los más importantes aluden a la eficacia, eficiencia, calidad, solidaridad, equidad y enfoque de género (76).

Por otro lado, el sistema de salud nacional sustenta como finalidad, la protección, recuperación y desarrollo de las potencialidades y capacidades para una vida integral y saludable a nivel colectivo e individual. En este sentido, se destaca que el sistema se guía bajo un conjunto de principios, los cuales refieren a la equidad social, bioética y suficiencia (76).

En el artículo 362 se evidencia que la atención de salud como un servicio público se otorga mediante un conjunto de entidades privadas, estatales, comunitarias y autónomas, incluyendo aquellas que ejercen la medicina complementaria, ancestral y alternativa. Los servicios de salud deben ser gratuitos y universales en todos los niveles de atención, abarcando los procedimientos centrados en el tratamiento, diagnóstico, rehabilitación y entrega de medicamentos (76).

La Ley Orgánica de Salud en su tercer artículo, determina que la salud se refiere a un estado completo de bienestar físico, social y mental; lo que indica, que no precisamente incluye la ausencia de enfermedades o afecciones en la persona. La salud es un derecho humano intransigible, inalienable e indivisible, cuya garantía y protección reside totalmente en la responsabilidad del Estado, su resultado deriva de un proceso general entre la sociedad, individuos, familia y Estado, los cuales confluyen en la construcción de un ambiente y estilo de vida saludable (77).

Referente al tema de los medicamentos, en el artículo 20 del Reglamento a la Ley Orgánica de Salud se reconoce a los medicamentos esenciales como aquellos que logran satisfacer las necesidades de la población; por ende, deben preservar disponibilidad en cualquier momento, en razón de cantidad, dosificación y precio al alcance de las personas. Por otro lado, en el artículo 21 se determina que, en las instituciones públicas pertenecientes al sistema de salud nacional, la prescripción de los medicamentos debe realizarse de forma obligatoria conforme los esquemas y protocolos de tratamiento que han sido establecidos legalmente, empleando la denominación genérica del medicamento (78).

Adicional, se integran los documentos normativos sobre el Coronavirus emitidos por el Ministerio de Salud Pública (MSP); en este sentido, se integra el consenso multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento del Covid-19 y los lineamientos operativos hacia una respuesta frente al Covid-19. El primer elemento sustenta como objetivo el mejoramiento de la práctica médica, mediante la proporción de recomendaciones actualizadas, estandarizadas y consensuadas por un equipo multidisciplinario. Por otro lado, los lineamientos

operativos incluyen un conjunto de componentes, dentro de los cuales se destaca la vigilancia epidemiológica, calidad de servicios de salud y la provisión de los mismos (48,79).

2.3. MARCO INSTITUCIONAL

El Hospital General de Machala (HGM) perteneciente al segundo nivel de atención se encuentra ubicado en la provincia de El Oro, ciudad de Machala, específicamente en la calle Av. Alejandro Castro Benites, Machala (Ver figura1) (80). El HGM beneficia a un total de 300,000 habitantes (81); posee una amplia cartera de servicios que se detallan en la siguiente tabla (82).

Tabla 8
Servicios que otorga el Hospital General Machala

Especialidades	Hospitalizaci ón Clínica	Hospitalizaci ón Quirúrgica	Ambulato ria
			Consulta Externa
Clínica	X		X
Alergología			X
Cardiología			X
Dermatología			X
Endocrinología			X
Gastroenterología			X
Geriatría			X
Infectología			X
Medicina Familiar			X
Medicina Interna			X
Salud Ocupacional			X
Nefrología			X
Neumología			X
Neurología			X
Nutrición Clínica			X
Psicología Clínica			X
Psiquiatría			X
Reumatología			X
Quirúrgica	X	X	X
Cirugía general			X
Cirugía plástica			X
Cirugía vascular			X
Oftalmología			X
Otorrinolaringología			X

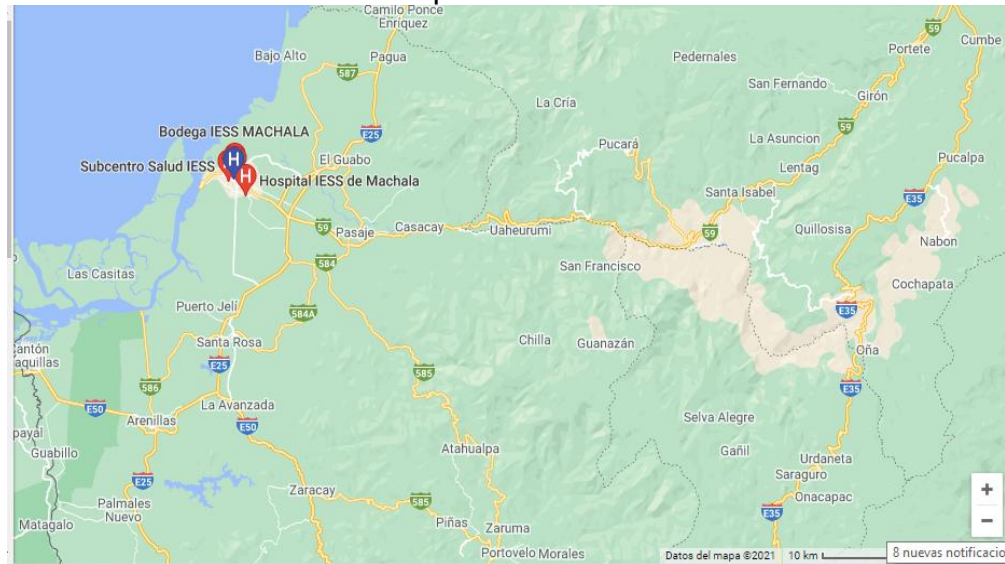
	Traumatología	X	X	X
	Urología	X	X	X
Gineco-Obstétrica	Ginecología	X	X	X
	Obstetricia	X	X	X
Pediátrica	Pediatría	X		X
	UCI Neonatal	X		
	Neonatología	X		
Quemados		X	X	X
Odontología			X	X
Diálisis				X
Unidad de cuidados intensivos	Intensivos	X		
	Intermedios	X		
	Básicos	X		
Centro quirúrgico	Cirugías programadas	X	X	
	Cirugías de emergencia	X	X	
	CMA (Cirugía mayor ambulatoria)		X	
Emergencia				X
Servicios de Apoyo	Laboratorio Clínico			X
	Anatomía patológica			X
	Anestesiología	X	X	X
	Endoscopía		X	X
	Imagenología			X
	Medicina transfusional			X
	Rehabilitación y fisioterapia			X
	Farmacia	X		X

Tomado de Resolución No. C.D. 546; por Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, 2021 (82).

El HGM forma parte de la Red Global de los Hospitales Verdes y Saludables, estableciéndose como la primera institución pública a nivel nacional que forma parte de esta iniciativa de carácter internacional. En Ecuador, se registran cinco miembros, de los cuales 4 son sistemas de salud privados. Los factores que impulsaron la tenencia de esta perspectiva, aluden a un conjunto de procedimientos internos que realizó el HGM, dentro de los cuales se incluye la creación de la Unidad de Seguridad e Higiene del Trabajo y Ambiente, registro

del consumo de energía, control de las descargas líquidas y el manejo de los desechos (83).

Gráfico 1. Hospital General de Machala



Fuente: Tomado de Google Maps

CAPÍTULO III

3.0. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación mixta, también denominada bimodal conjuga estrechamente los procesos cualitativos y cuantitativos con la finalidad de explicar y a su vez cuantificar un fenómeno de estudio. Cabe mencionar que tales métodos permiten gestionar un acercamiento al problema de estudio, posibilitando la comprensión de la realidad en diversos aspectos (84). Bajo esta perspectiva, se determina que el enfoque cuantitativo coadyuva en la ponderación de aspectos sociodemográficos de los pacientes analizados, los antibióticos empleados y su frecuencia de uso. Por otro lado, el enfoque cualitativo contribuye en el reconocimiento de la eficacia y seguridad de los medicamentos mediante la integración de una revisión documental exhaustiva y sistemática.

3.2. MODALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación retrospectiva implica el registro de hechos que se han manifestado en el pasado bajo un determinado espacio y tiempo; por lo general, son eventos epistemológicos (85). Por otro lado, los estudios analíticos preservan como propósito valorar una relación causal entre un determinado elemento y su efecto a fin de otorgar una respuesta a un fenómeno de estudio; en esta modalidad se evidencia una clasificación grupal que implica el factor experimental y observacional. En razón del tipo de estudio, se aplica el método observacional, en el cual se excluye la participación del investigador, permitiendo observar la realidad de la problemática (86). En síntesis, la investigación retrospectiva se aplicó, debido que se analizan datos procedentes de noviembre del año 2020 a enero del 2021; mientras que, la modalidad observacional analítica posibilitó evaluar los antibióticos empleados en pacientes con diagnóstico de Covid-19 que se encuentran en UCI, una acción que se lleva a cabo mediante la inclusión de factores como su seguridad y eficacia.

3.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación descriptiva consiste en presentar de forma detallada la realidad de un problema, bajo la inclusión de métodos como las encuestas, datos observacionales, secundarios o paneles. Por otro lado, la investigación transversal conlleva la recolección de datos bajo un momento único, mientras que la investigación no experimental permite visualizar un fenómeno de forma natural, según como se registra en la realidad (87,88). En consecuencia, se buscó describir los medicamentos empleados en pacientes con Covid-19, un aspecto que fue ejecutado mediante la observación de datos reales proporcionados por la institución y que derivan del tiempo previamente determinado.

3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

El concepto de población alude a un conjunto de elementos que poseen una característica en particular, que puede ser analizada y observada con la finalidad de otorgar una respuesta a una realidad problemática. Por otra parte, la muestra indica que solo una parte de la población será considerada en el desarrollo de un estudio (89). En este caso, la población se encontró conformada por un conjunto de 33 pacientes con diagnóstico de Covid-19, mismos que se localizaban en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Machala. Cabe destacar que, ante la accesibilidad de la información que se dispone, se excluye la ejecución de un muestreo, empleando en su totalidad la población determinada.

3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.5.1. Variable independiente

Tabla 9

Variable independiente

Variable independiente	Definición conceptual	Instrumento	Indicador
Pacientes con Covid-19	Los pacientes con Covid-19 presentan efectos en su sistema respiratorio, así como otros síntomas en los cuales se destaca la fiebre, escalofrío, fatiga, entre otros.	Base de datos	Sexo Edad Comorbilidades Egreso hospitalario

Fuente: Ramón, 2021

3.5.2. Variable dependiente

Tabla 10

Variable dependiente

Variable dependiente	Definición conceptual	Instrumento	Indicador
Evaluación del uso de antibióticos	Los antibióticos son los medicamentos que eliminan las bacterias; su eficacia se valora en razón de las condiciones ideales, contemplando criterios que deben adherirse estrictamente a un esquema terapéutico.	Base de datos/Portal VigiAccess/Revisión documental	Medicamentos empleados Frecuencia de uso Efectos adversos Eficacia y seguridad

Fuente: Ramón, 2021

3.6. TECNICAS E INSTRUMENTOS

3.6.1. Base de datos

La recolección de la información se lleva a cabo mediante el uso de una matriz de datos otorgada por el HGM. En este ámbito, la base de datos implica criterios

como la edad y sexo del paciente, presencia de comorbilidades, los medicamentos empleados y el criterio final del egreso hospitalario. Cabe resaltar que, estos elementos derivan del período de noviembre del 2020 a enero del 2021.

3.6.2. Revisión documental

La revisión documental implica el uso de fuentes de información primarias y secundarias que se relacionan con un tema en particular. En este sentido, la acción se desarrolla bajo el análisis de un conjunto de artículos, informes y demás aspectos científicos que aluden a la evaluación de la seguridad y eficacia de los antibióticos utilizados en pacientes con diagnóstico de Covid-19 de la UCI. Dentro de este enfoque se contemplan como motores de búsqueda principal la página Pubmed, Google Scholar, Sciende Direct, entre otras; el intervalo de tiempo orientado al análisis de la información corresponde un período de 5 años; sin embargo, ante la tenencia de casos relevantes para el estudio, los datos pueden exceder el límite establecido. Por otra parte, se integró como herramienta fundamental, la plataforma VigiAccess, portal en el cual se identificaron los efectos adversos de aquellos antibióticos que han sido utilizados en la unidad de análisis.

3.6.3. Validez y confiabilidad

Los criterios que garantizan la validez y confiabilidad de la información estipulada en el presente estudio refieren a la transferibilidad y credibilidad. El primer elemento, garantiza que los resultados alcanzados pueden ser empleados en otros grupos sanitarios a nivel local y nacional. La credibilidad se logra a través del planteamiento de datos verdaderos, característica que se cumple en este ámbito, debido a la tenencia de datos reales que proceden de un matriz concedida por el HGM.

3.7. PLAN PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de la información implica la ejecución y seguimiento de los siguientes pasos.

- En primer lugar, se busca gestionar la autorización correspondiente en el Hospital General de Machala, con la finalidad de obtener los datos necesarios para el desarrollo del estudio.
- Posteriormente, se realiza un análisis de la información proporcionada, determinando únicamente el uso de los datos procedentes de pacientes con diagnóstico de Covid-19 y que se encuentran en la UCI de la institución.
- Adicional, se establece una matriz conformada por elementos como, la edad y sexo del paciente, presencia de comorbilidades, los medicamentos empleados y la característica final del egreso hospitalario.
- Por otro lado, se lleva a cabo la cuantificación de la información conforme los indicadores determinados en la operacionalización de variables.
- De igual forma, se ejecuta una revisión documental de portales como *PubMed*, *Google Scholar*, *Science direct*, entre otras plataformas que brindan información de carácter científico y que se relacionan con la eficacia y seguridad de los medicamentos identificados en la matriz de datos.
- Asimismo, se integra la plataforma *VigiAccess*, en la cual se identificarán las reacciones adversas que los antibióticos empleados en los pacientes generan a nivel mundial.
- Finalmente, se lleva a cabo la cuantificación y sistematización de los datos obtenidos, concluyendo con una discusión de resultados bajo el contraste de otros estudios.

3.8. PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN

La información cuantitativa fue procesada bajo el uso del programa Microsoft Excel; en el cual, los datos fueron ordenados conforme los criterios

predeterminados en la operacionalización de variables y planteados bajo el factor de frecuencia y porcentaje. La presentación de la información implicó el uso de tablas, en conjunto con gráficos estadísticos, específicamente barras.

CAPITULO IV

4.0. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el presente estudio, los resultados se presentan bajo una estructura conformada por cuatro criterios, que aluden a los factores demográficos y característicos de los pacientes, los antibióticos empleados en la UCI y su frecuencia, los efectos adversos de los medicamentos identificados y la revisión documental en el cual se analiza la eficacia de los fármacos.

4.1.1. Factores sociodemográficos y característicos de los pacientes

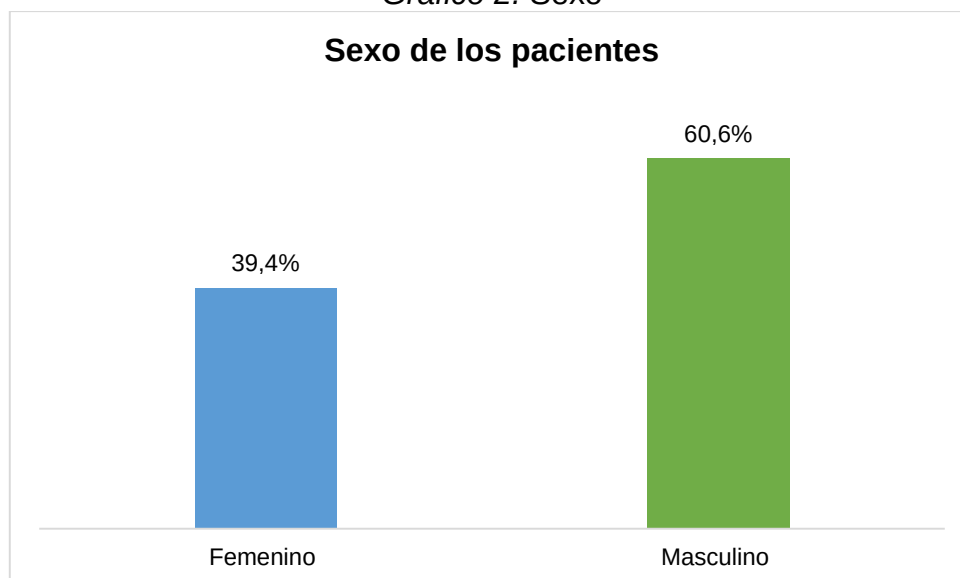
Tabla 11

Sexo

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	13	39.4%
Masculino	20	60.6%
Total	33	100.0%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 2. Sexo



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

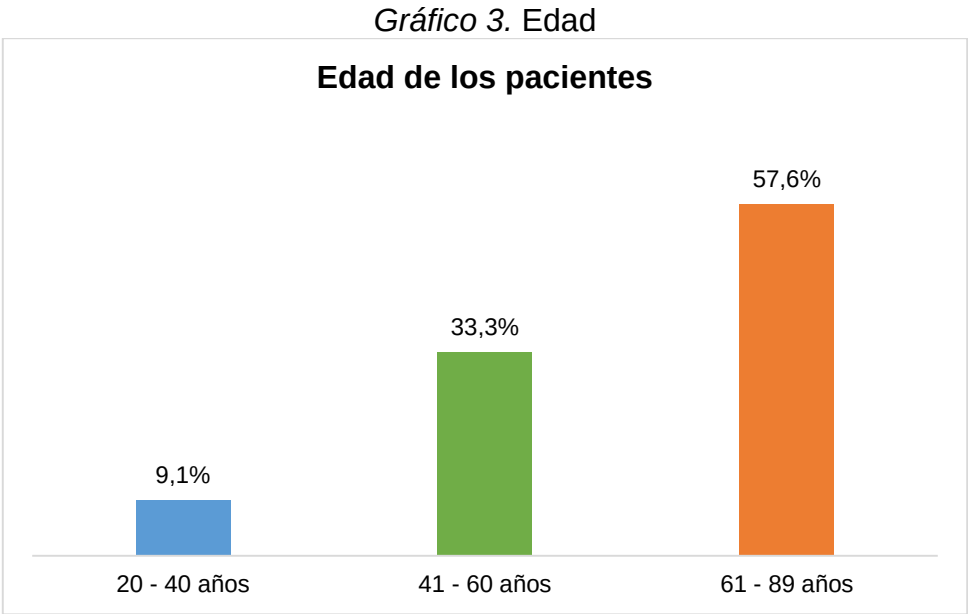
De acuerdo con los datos obtenidos, se evidencia que el 60.6% de los pacientes con diagnóstico Covid-19 y que estuvieron en la unidad de cuidados intensivos

en el HGM fueron hombres; mientras que, el 39.4% correspondieron al sexo femenino. Lo establecido se relaciona con la evidencia científica, donde se reconoce que los hombres son los más afectados por la incidencia de esta enfermedad.

Tabla 12
Edad

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
20 - 40 años	3	9.1%
41 - 60 años	11	33.3%
61 - 89 años	19	57.6%
Total	33	100.0%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

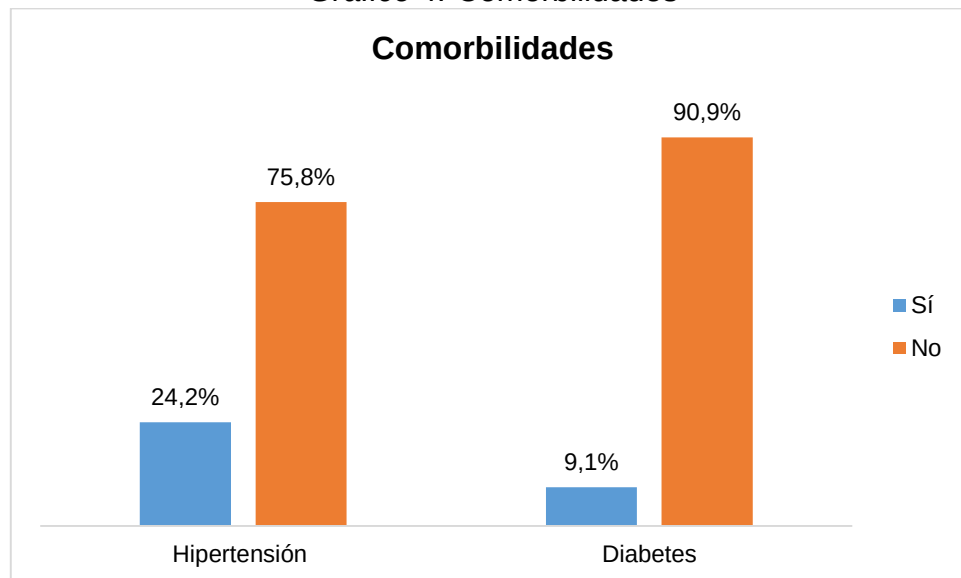
Con respecto al grupo etario que predomina en la unidad de análisis, el 57.6% corresponde a las personas entre 61 a 89 años; seguido del 33.3% que alude a los pacientes entre 41 a 60 años y en menor proporción, se encuentran los de 20 a 40 años que representan el 9.1% de participación. Lo establecido se acopla con lo identificado en el marco teórico, determinando que los más afectados por el Covid-19 constituyen los individuos mayores de 60 años.

Tabla 13
Comorbilidades

Descripción	Sí	%	No	%	Total
Hipertensión	8	24.2%	25	75.8%	33
Diabetes	3	9.1%	30	90.9%	33

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 4. Comorbilidades



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Dentro de las comorbilidades identificadas en la base de datos se encuentra la hipertensión y diabetes; sin embargo, es fundamental determinar la existencia de limitados casos en los cuales los pacientes padezcan tales patologías. En este ámbito, el 90.9% de los pacientes no son diabéticos; mientras que, el 75.8% no presentan hipertensión.

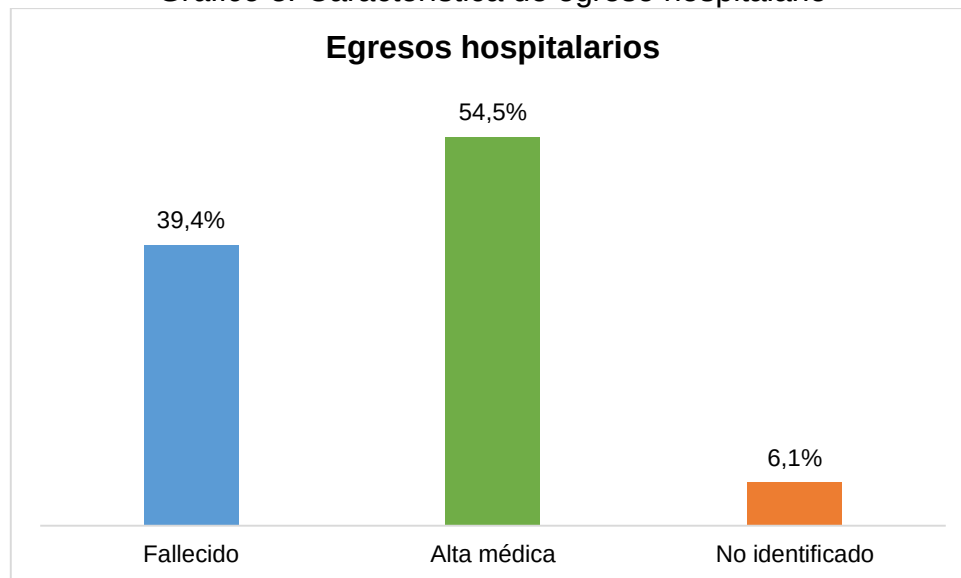
Tabla 14

Característica de egreso hospitalario

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Fallecido	13	39.4%
Alta médica	18	54.5%
No identificado	2	6.1%
Total	33	100.0%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 5. Característica de egreso hospitalario



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Considerando las características del egreso hospitalario, se determina que el 54.5% de los pacientes con Covid-19 que fueron atendidos en la UCI de la institución recibieron el alta médica; sin embargo, el 39.4% fallecieron durante el manejo de su enfermedad. El 6.1% restante corresponde a los pacientes que no presentaron ninguna de las dos condiciones según el registro percibido.

4.1.2. Antibióticos utilizados y su frecuencia de uso

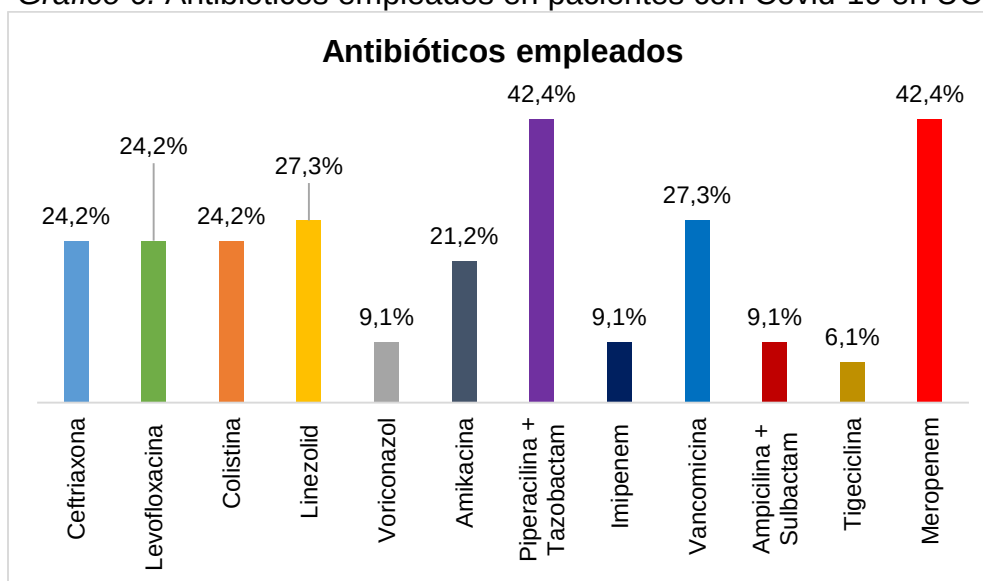
Tabla 15

Antibióticos empleados en pacientes con Covid-19 en UCI

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Ceftriaxona (CRO)	8	24.2%
Levofloxacina (LVX)	8	24.2%
Colistina (COL)	8	24.2%
Linezolid (LNZ)	9	27.3%
Voriconazol (VCZ)	3	9.1%
Amikacina (AMK)	7	21.2%
Piperacilina + Tazobactam (TZP)	14	42.4%
Imipenem (IPM)	3	9.1%
Vancomicina (VAN)	9	27.3%
Ampicilina + Sulbactam (SAM)	3	9.1%
Tigeciclina (TGC)	2	6.1%
Meropenem (MEM)	14	42.4%
Total de pacientes	33	

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 6. Antibióticos empleados en pacientes con Covid-19 en UCI



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Según los resultados evidenciados en la tabla 15, se reconoce que en la UCI del HGM se emplearon un total de 12 antibióticos para los pacientes con diagnóstico de Covid-19. En este ámbito, se identificó que el medicamento más empleado fue la combinación entre Piperacilina + Tazobactam y el Meropenem, ambos con el 42.4%; seguido del 27.3% para Vancomicina y Linezolid. El antibiótico menos utilizado en la unidad de análisis fue la Tigeciclina con el 6.1%.

4.1.3. Efectos adversos de los antibióticos identificados

4.1.3.1. Ceftriaxona

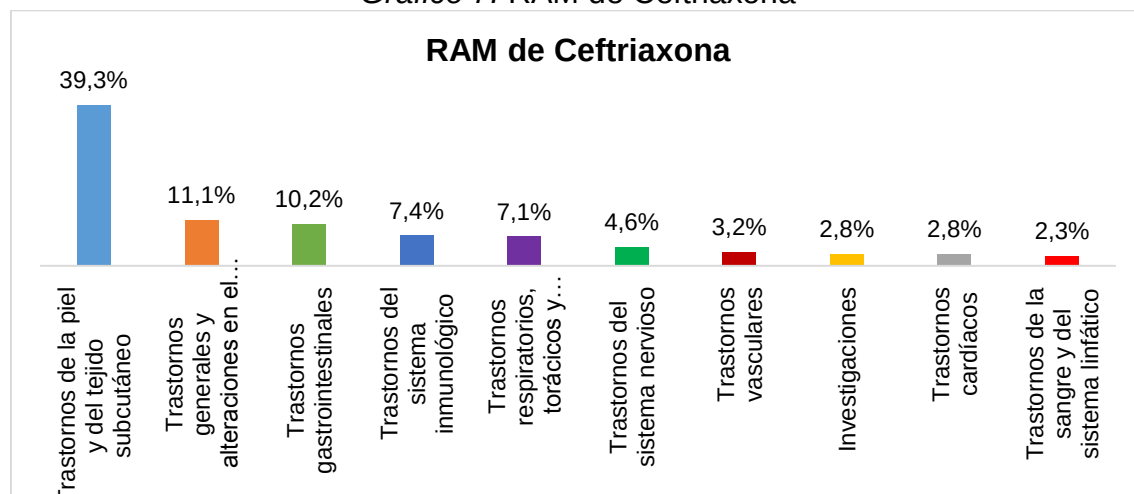
Tabla 16

RAM de Ceftriaxona

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	88556	39.3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	24898	11.1%
Trastornos gastrointestinales	23011	10.2%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 7. RAM de Ceftriaxona



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Considerando las reacciones adversas por Ceftriaxona, se destaca la existencia de 27 categorías, donde las más significativas según su frecuencia corresponden a los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, trastornos generales y alteraciones presentes en el lugar de la administración y los trastornos gastrointestinales, las cuales representan del total de las RAM el 60.6%. En el gráfico 7 se identifican las 10 primeras categorías de RAM por el antibiótico Ceftriaxona.

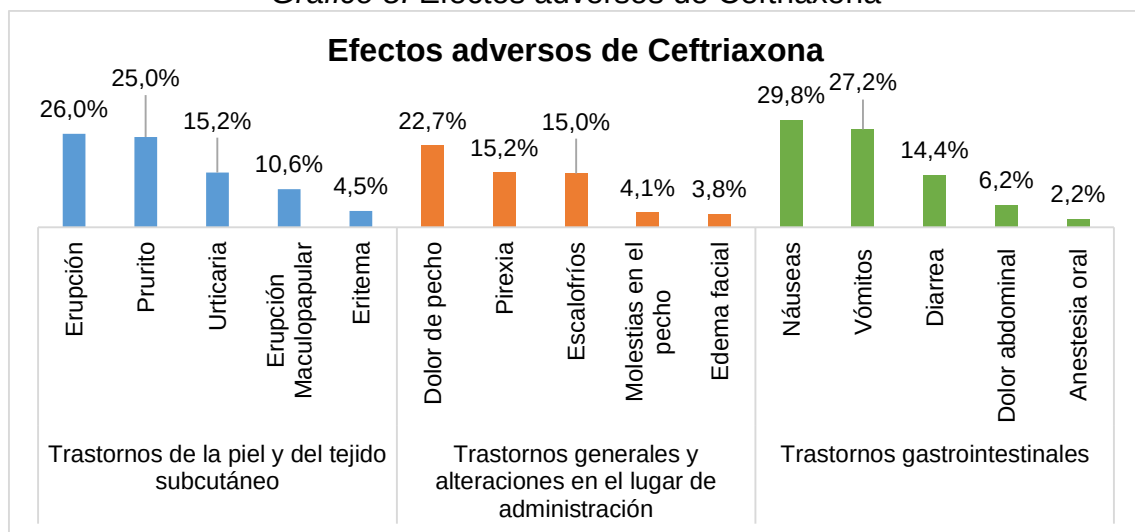
Tabla 17

Efectos adversos de Ceftriaxona

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	29058	26.0%
	Prurito	27976	25.0%
	Urticaria	17008	15.2%
	Erupción Maculopapular	11871	10.6%
	Eritema	5052	4.5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de pecho	6574	22.7%
	Pirexia	4391	15.2%
	Escalofríos	4336	15.0%
	Molestias en el pecho	1186	4.1%
	Edema facial	1091	3.8%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	8701	29.8%
	Vómitos	7927	27.2%
	Diarrea	4201	14.4%
	Dolor abdominal	1813	6.2%
	Anestesia oral	638	2.2%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 8. Efectos adversos de Ceftriaxona



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Contemplando las categorías principales de RAM por Ceftriaxona, se determina que los efectos adversos más recurrentes por los trastornos de la piel son la erupción y el prurito con el 25%. En los trastornos generales se encuentra el dolor de pecho con el 22.7% y la pirexia con el 15.2%; mientras que, en los trastornos gastrointestinales, se encuentran las náuseas (29.8%) y los vómitos

(27.2%). Cabe mencionar que tales porcentajes representan una parte del total de los efectos identificados por categoría.

4.1.3.2. Levofloxacin

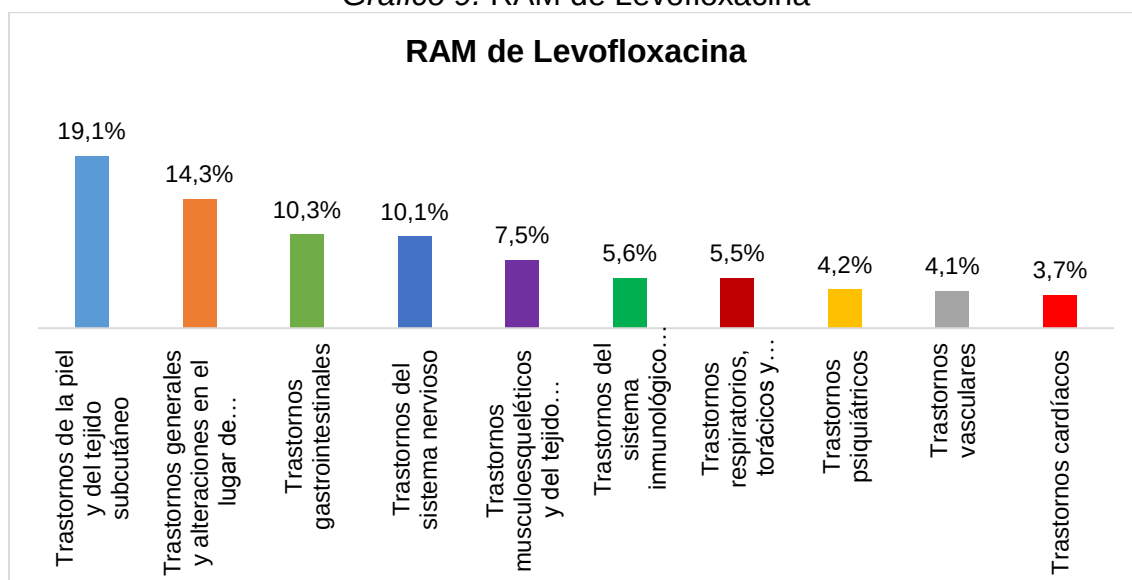
Tabla 18

RAM de Levofloxacin

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	51024	19.1%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	38325	14.3%
Trastornos gastrointestinales	27655	10.3%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 9. RAM de Levofloxacin



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

En lo que respecta al medicamento Levofloxacin, este presenta RAM subdivididas en 27 categorías; donde las más significativas refieren a los trastornos de la piel con el 19.1%, trastornos generales con el 14.3% y los trastornos gastrointestinales con el 10.3%. En el gráfico 9 se evidencian las 10 categorías principales de RAM para el antibiótico determinado.

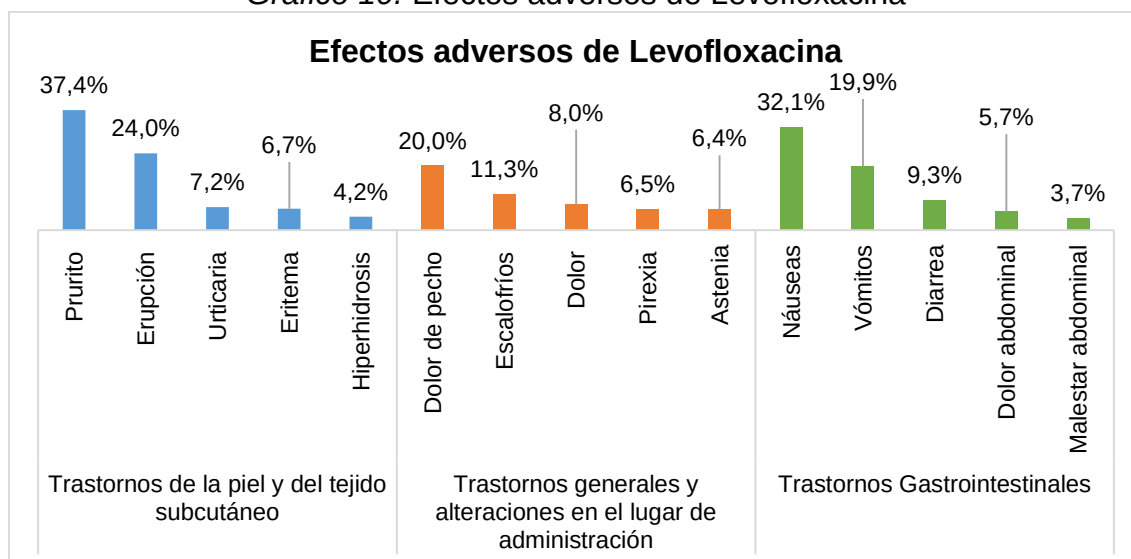
Tabla 19

Efectos adversos de Levofloxacin

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	24663	37.4%
	Erupción	15808	24.0%
	Urticaria	4720	7.2%
	Eritema	4401	6.7%
	Hiperhidrosis	2742	4.2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de pecho	9768	20.0%
	Escalofríos	5510	11.3%
	Dolor	3889	8.0%
	Pirexia	3168	6.5%
	Astenia	3137	6.4%
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas	12334	32.1%
	Vómitos	7661	19.9%
	Diarrea	3565	9.3%
	Dolor abdominal	2204	5.7%
	Malestar abdominal	1418	3.7%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 10. Efectos adversos de Levofloxacin



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Con respecto a los efectos adversos por categoría, se determina que en los trastornos de la piel destaca el prurito con el 37.4% y la erupción con el 24%; en menor proporción se establece la urticaria. En los trastornos generales se encuentra el dolor de pecho con el 20% y los escalofríos con el 11.3%, en tanto que, en lo trastornos gastrointestinales se establecen las náuseas con el 32.1% y los vómitos con el 19.9%.

4.1.3.3. Colistina

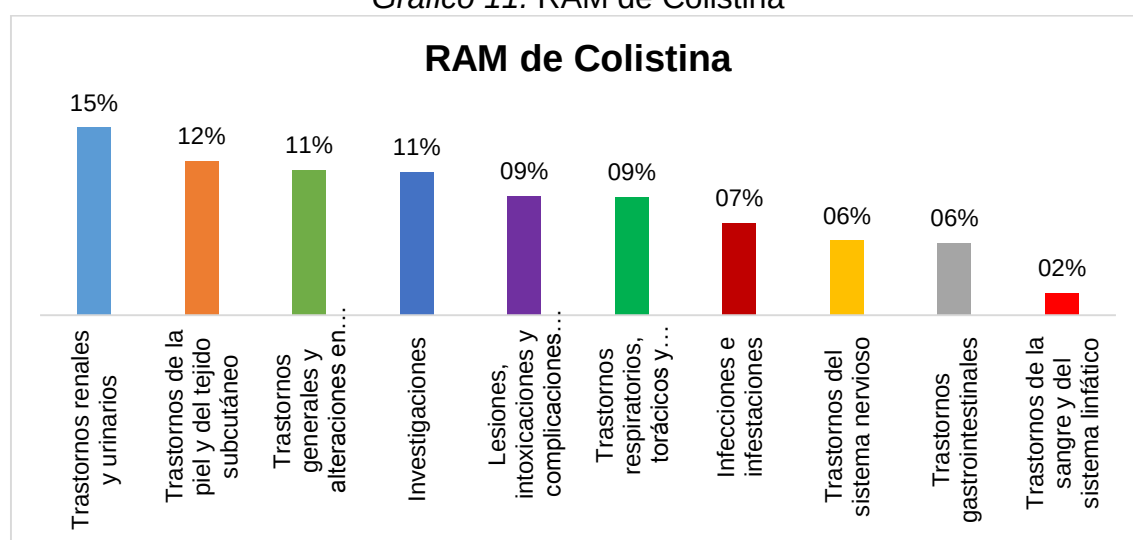
Tabla 20

RAM de Colistina

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos renales y urinarios	1301	14.8%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1069	12.1%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1006	11.4%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 11. RAM de Colistina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

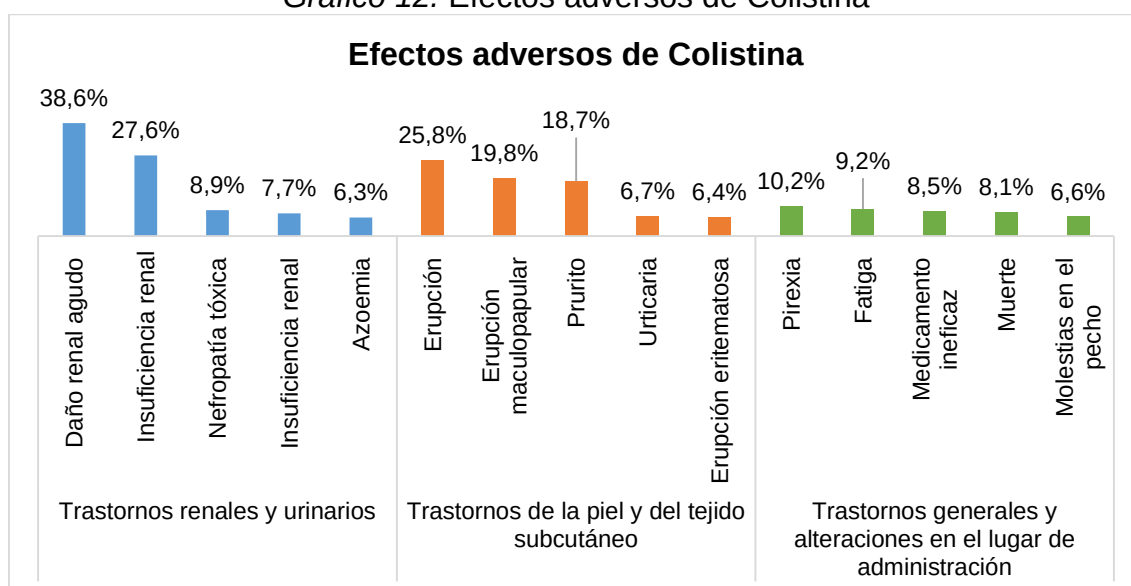
Al igual que en los otros medicamentos analizados, las reacciones adversas por Colistina se encuentran estructuradas en 27 categorías, donde las más destacadas aluden a los trastornos renales y urinarios con el 14.8%, seguido de los trastornos de la piel con el 12.1% y los trastornos generales con el 11.4%. En el gráfico 11 se evidencian las 10 categorías de RAM más recurrentes, como el ámbito de la investigación (11.2%); lesiones y complicaciones del procedimiento (9.3%); trastornos respiratorios (9.3%); infecciones e infestaciones (7.3%); trastornos del sistema nervioso (5.9%); trastornos gastrointestinales (5.7%) y de la sangre en conjunto con el sistema linfático (1.7%).

Tabla 21
Efectos adversos de Colistina

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos renales y urinarios	Daño renal agudo	530	38.6%
	Insuficiencia renal	379	27.6%
	Nefropatía tóxica	122	8.9%
	Insuficiencia renal	106	7.7%
	Azoemia	87	6.3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	327	25.8%
	Erupción maculopapular	251	19.8%
	Prurito	237	18.7%
	Urticaria	85	6.7%
	Erupción eritematosa	81	6.4%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pírexia	123	10.2%
	Fatiga	111	9.2%
	Medicamento ineficaz	102	8.5%
	Muerte	98	8.1%
	Molestias en el pecho	80	6.6%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 12. Efectos adversos de Colistina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Dentro de los efectos adversos más comunes en los trastornos renales y urinarios se encuentra el daño renal agudo (38.6%), la insuficiencia renal (27.6%) y la nefropatía tóxica (8.9%). En el ámbito de los trastornos de la piel, se destaca la erupción con el 25.8%, la Erupción maculopapular con el 19.8% y el prurito

con el 18.7%. En los trastornos generales se visualiza la pirexia (10.2%), la fatiga (9.2%) y la presencia de un medicamento ineficaz (8.5%).

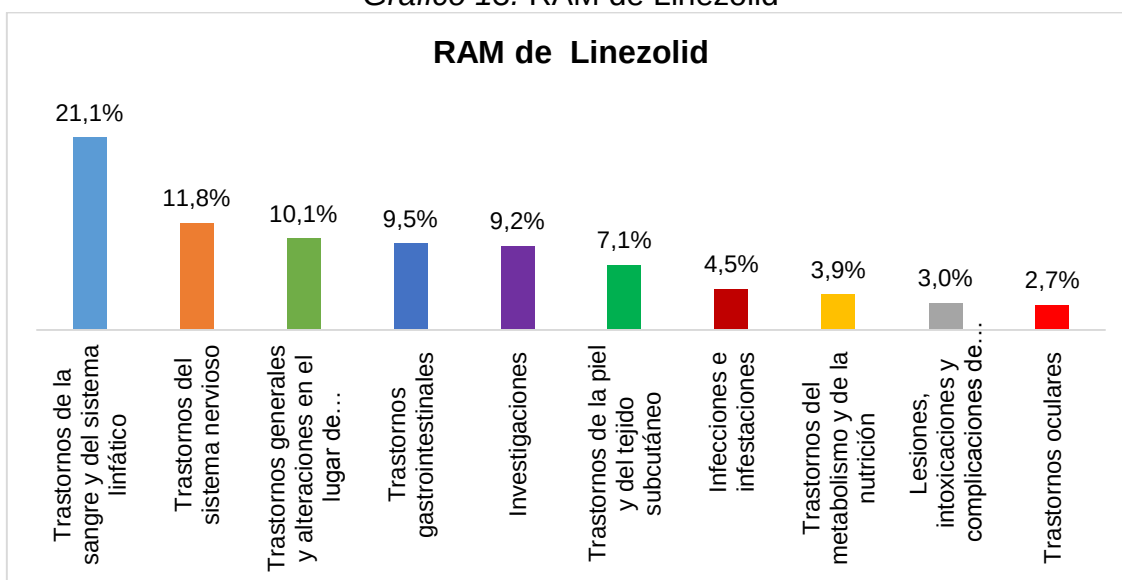
4.1.3.4. Linezolid

Tabla 22
RAM de Linezolid

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6301	21.1%
Trastornos del sistema nervioso	3509	11.8%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2999	10.1%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 13. RAM de Linezolid



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Las reacciones adversas a Linezolid se encuentran estructuradas en 27 categorías según la plataforma del VigAccess, siendo los trastornos de la sangre (21.1%), del sistema nervioso (11.8%) y generales (10.1%), los más representativos.

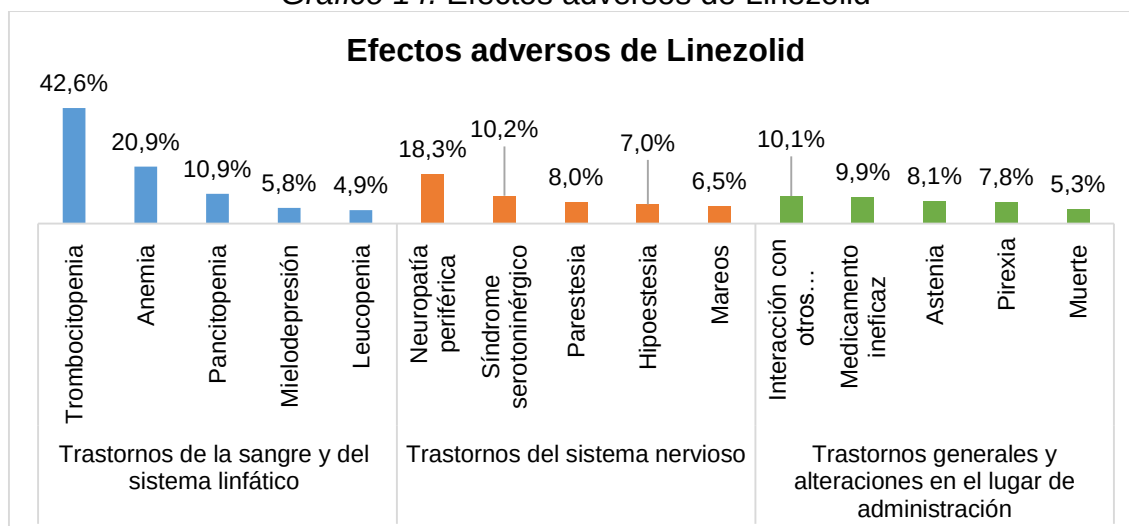
Tabla 23
Efectos adversos de Linezolid

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la sangre y del	Trombocitopenia	3182	42.6%
	Anemia	1563	20.9%
	Pancitopenia	817	10.9%

sistema linfático	Mielodepresión	430	5.8%
	Leucopenia	364	4.9%
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	810	18.3%
	Síndrome serotoninérgico	451	10.2%
	Parestesia	354	8.0%
	Hipoestesia	312	7.0%
	Mareos	290	6.5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Interacción con otros medicamentos	376	10.1%
	Medicamento ineficaz	367	9.9%
	Astenia	302	8.1%
	Pirexia	288	7.8%
	Muerte	197	5.3%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 14. Efectos adversos de Linezolid



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

En relación con los trastornos de la sangre, los efectos adversos más significativos aluden a la Trombocitopenia (42.6%), anemia (20.9%) y pancitopenia (10.9%). En el ámbito del sistema nervioso se encuentra la neuropatía periférica con el 18.3% del total de los efectos adversos y el síndrome serotoninérgico con el 10.2%. En cuanto a los trastornos generales, resalta la interacción con otros medicamentos (10.1%) y la ineficacia del medicamento (9.9%).

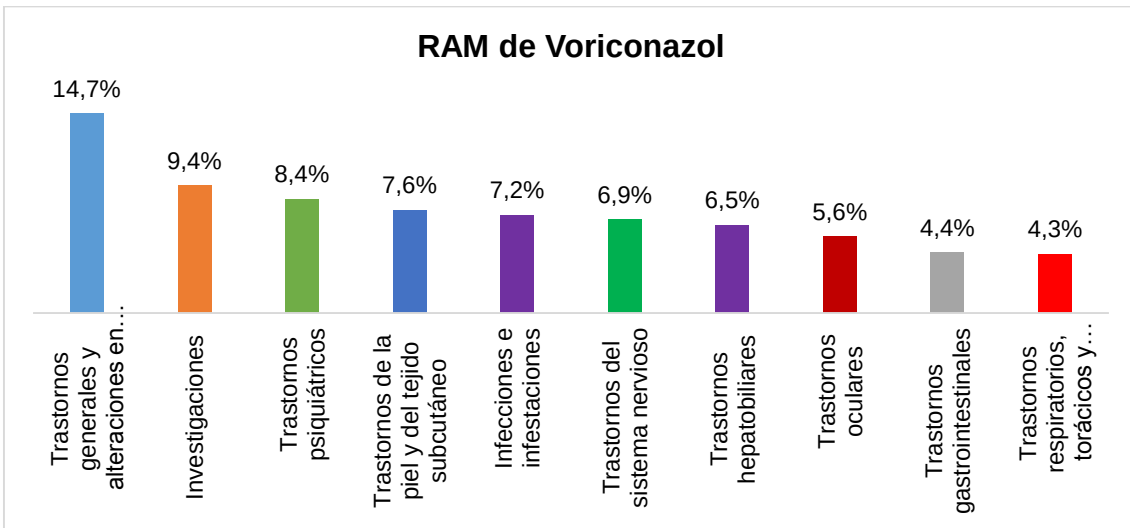
4.1.3.5. Voriconazol

Tabla 24
RAM de Voriconazol

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	3926	14.7%
Investigaciones	2503	9.4%
Trastornos psiquiátricos	2238	8.4%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 15. RAM de Voriconazol



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

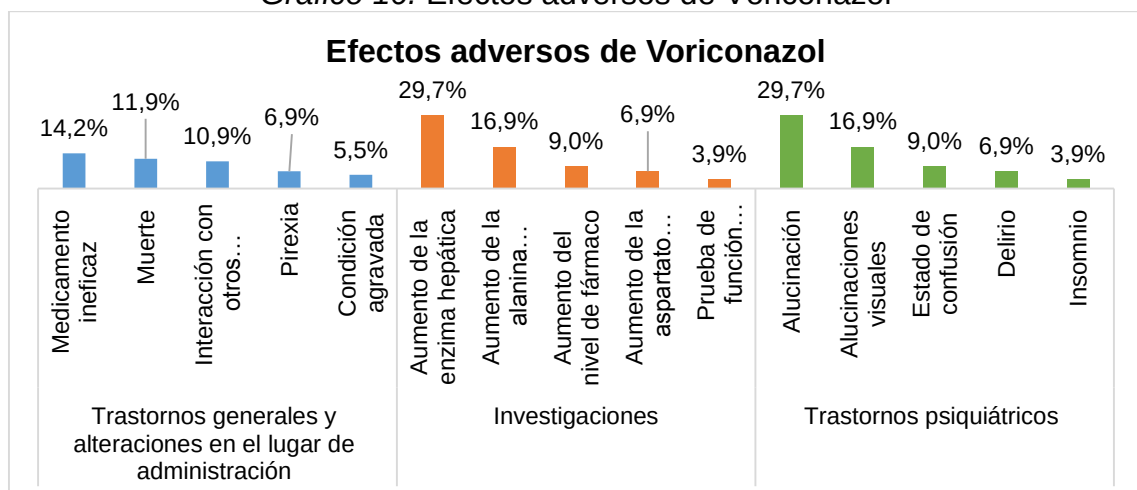
Las principales categorías de reacciones adversas por Voriconazol incluyen los trastornos generales (14.7%), el enfoque de investigaciones (9.4%) y los trastornos psiquiátricos (8.4%).

Tabla 25
Efectos adversos de Voriconazol

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Medicamento ineficaz	696	14.2%
	Muerte	584	11.9%
	Interacción con otros medicamentos	537	10.9%
	Pirexia	337	6.9%
	Condición agravada	271	5.5%
Investigaciones	Aumento de la enzima hepática	942	29.7%
	Aumento de la alanina aminotransferasa	535	16.9%
	Aumento del nivel de fármaco	286	9.0%
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	218	6.9%
	Prueba de función hepática anormal	124	3.9%
Trastornos psiquiátricos	Alucinación	942	29.7%
	Alucinaciones visuales	535	16.9%
	Estado de confusión	286	9.0%
	Delirio	218	6.9%
	Insomnio	124	3.9%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 16. Efectos adversos de Voriconazol



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Con respecto a los efectos adversos identificados en los trastornos generales, se encuentra la ineficacia del medicamento (14.2%), la muerte (11.9%) y la interacción con otros medicamentos (10.9%). En el ámbito de las investigaciones

resalta de manera significativa el aumento de la enzima hepática con el 29.7% y el aumento de la alanina aminotransferasa con el 16.9%. Finalmente, las alucinaciones (29.7%), alucinaciones visuales (16.9%) y el estado de confusión (9%) representan efecto que derivan de los trastornos psiquiátricos.

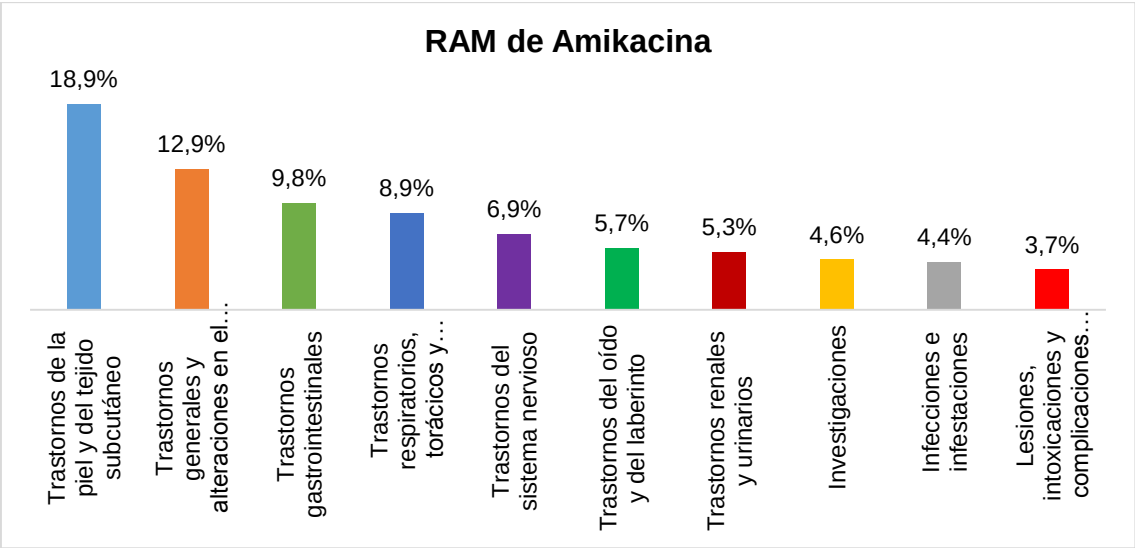
4.1.3.6. Amikacina

Tabla 26
RAM de Amikacina

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4623	18.9%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	3161	12.9%
Trastornos gastrointestinales	2392	9.8%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 17. RAM de Amikacina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

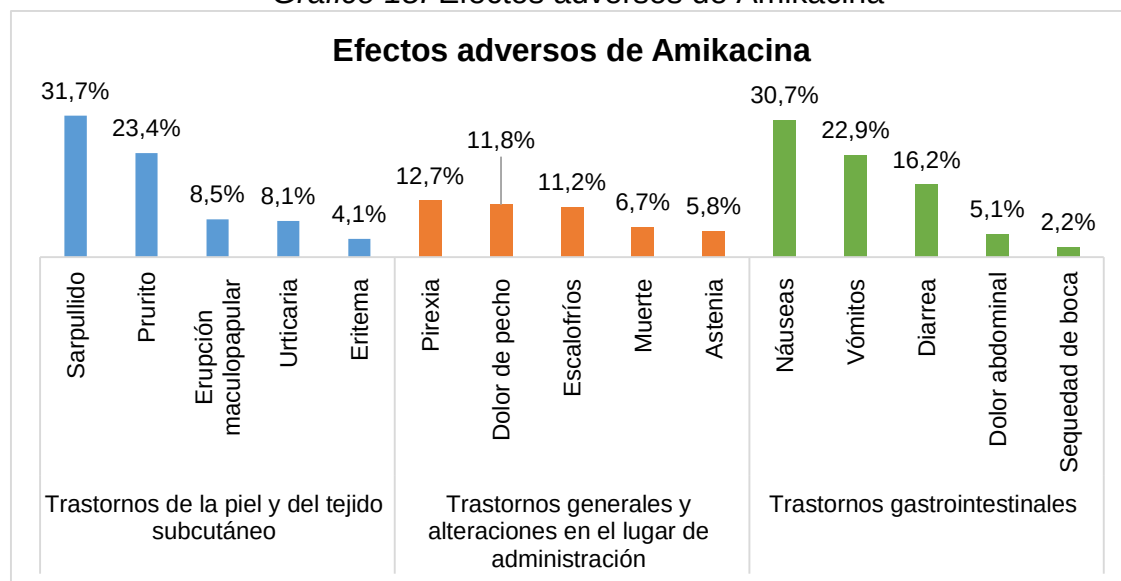
Según lo establecido por la plataforma VigiAccess, la Amikacina genera trastornos de la piel (18.9%), trastornos generales (12.9%) y trastornos gastrointestinales (9.8%).

Tabla 27
Efectos adversos de Amikacina

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	1838	31.7%
	Prurito	1352	23.4%
	Erupción maculopapular	493	8.5%
	Urticaria	471	8.1%
	Eritema	238	4.1%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	499	12.7%
	Dolor de pecho	463	11.8%
	Escalofríos	442	11.2%
	Muerte	265	6.7%
	Astenia	228	5.8%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	956	30.7%
	Vómitos	713	22.9%
	Diarrea	504	16.2%
	Dolor abdominal	158	5.1%
	Sequedad de boca	69	2.2%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 18. Efectos adversos de Amikacina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Los efectos más comunes en el ámbito de la piel corresponden al sarpullido (31.7%), el prurito (23.4%) y la erupción maculopapular (8.5%). Con respecto a los trastornos generales, se enfatizan patologías como la pirexia (12.7%), dolor de pecho (11.8%) y escalofríos (11.2%). Finalmente, signos como las náuseas

(30.7%), vómitos (22.9%) y diarrea (16.2%) son los síntomas más comunes que preceden de los trastornos gastrointestinales.

4.1.3.7. Piperacilina + Tazobactam

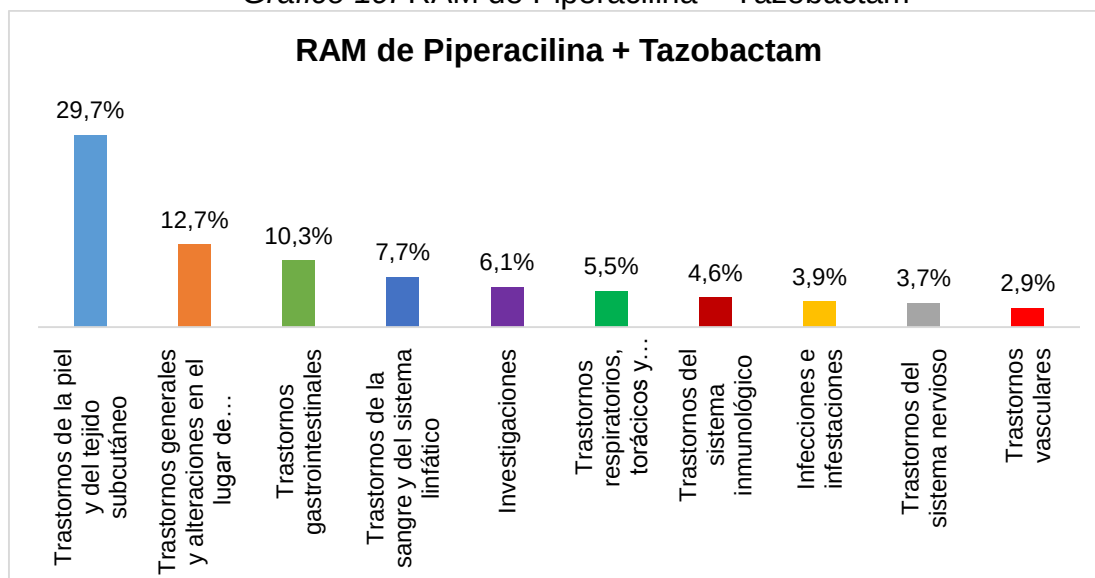
Tabla 28

RAM de Piperacilina + Tazobactam

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	24559	29.7%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10531	12.7%
Trastornos gastrointestinales	8506	10.3%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 19. RAM de Piperacilina + Tazobactam



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Con respecto a la combinación de los medicamentos Piperacilina + Tazobactam, tales antibióticos generan reacciones adversas a nivel de la piel (29.7%), general (12.7%) y gastrointestinal (10.3%).

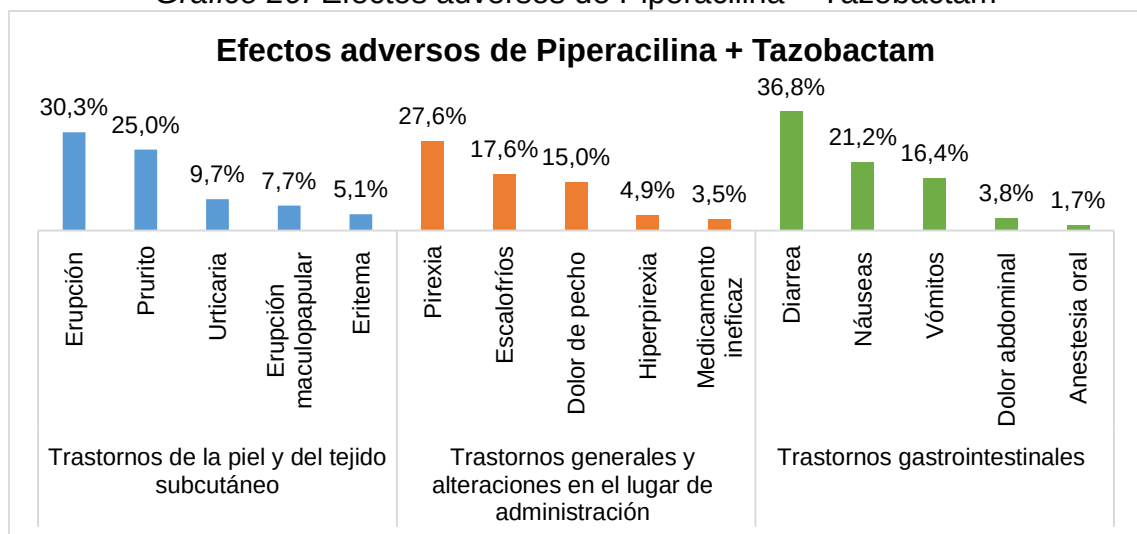
Tabla 29

Efectos adversos de Piperacilina + Tazobactam

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	9745	30.3%
	Prurito	8033	25.0%
	Urticaria	3107	9.7%
	Erupción maculopapular	2482	7.7%
	Eritema	1633	5.1%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	3520	27.6%
	Escalofríos	2243	17.6%
	Dolor de pecho	1913	15.0%
	Hiperpirexia	626	4.9%
	Medicamento ineficaz	443	3.5%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	3797	36.8%
	Náuseas	2192	21.2%
	Vómitos	1691	16.4%
	Dolor abdominal	396	3.8%
	Anestesia oral	179	1.7%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 20. Efectos adversos de Piperacilina + Tazobactam



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

En los trastornos de la piel se reconocen efectos como la erupción (30.3%), el prurito (25%) y la urticaria (9.7%). Dentro de los trastornos generales se establece la pirexia (27.6%), los escalofríos (17.6%) y el dolor de pecho (15%). Finalmente, aspectos como la diarrea (36.8%), náuseas (21.2%) y vómitos (16.4%) constituyen signos que derivan de los trastornos gastrointestinales.

4.1.3.8. Imipenem

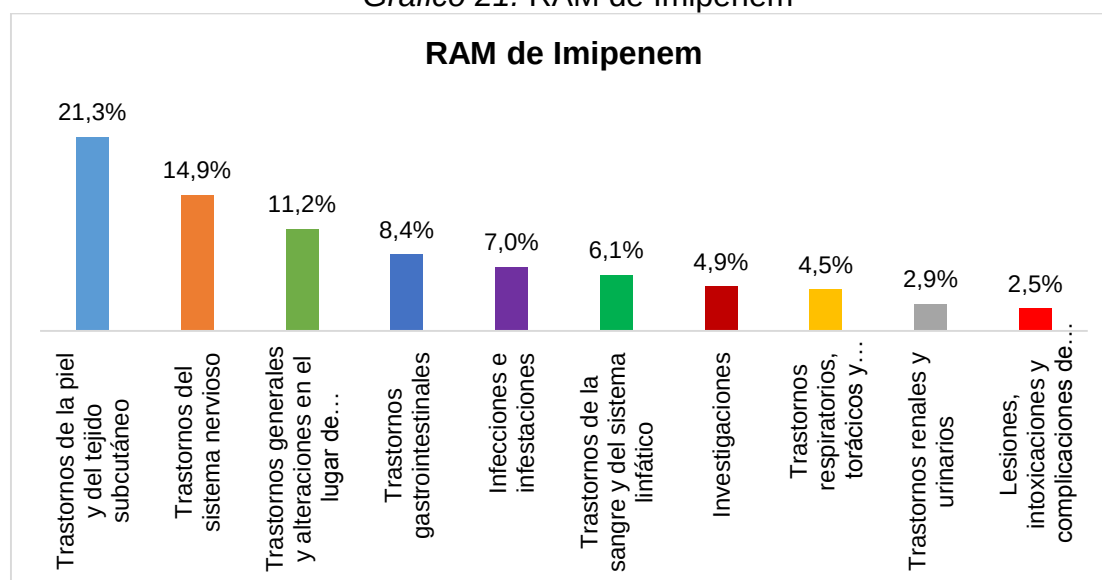
Tabla 30

RAM de Imipenem

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	642	21.3%
Trastornos del sistema nervioso	451	14.9%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	338	11.2%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 21. RAM de Imipenem



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

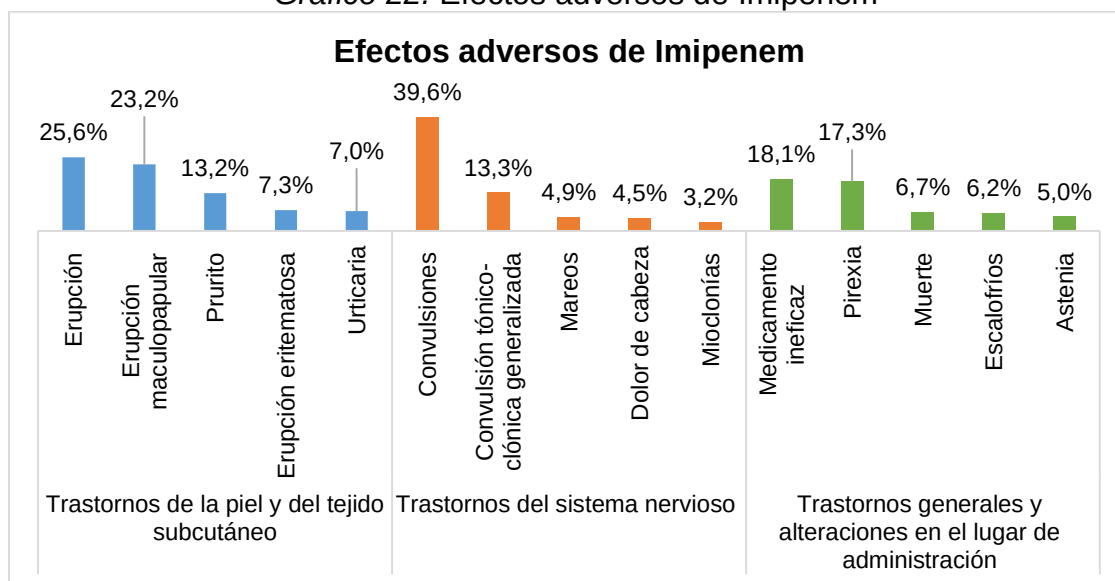
En lo que refiere al medicamento Imipenem, las RAM se establecen en 26 categorías, donde las más recurrente según el número de casos a nivel mundial son los trastornos de la piel (21.3%), del sistema nervioso (14.9%) y generales (11.2%).

Tabla 31
Efectos adversos de Imipenem

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	198	25.6%
	Erupción maculopapular	179	23.2%
	Prurito	102	13.2%
	Erupción eritematosa	56	7.3%
	Urticaria	54	7.0%
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	212	39.6%
	Convulsión tónico-clónica generalizada	71	13.3%
	Mareos	26	4.9%
	Dolor de cabeza	24	4.5%
	Mioclónías	17	3.2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Medicamento ineficaz	76	18.1%
	Pirexia	73	17.3%
	Muerte	28	6.7%
	Escalofríos	26	6.2%
	Astenia	21	5.0%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 22. Efectos adversos de Imipenem



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

En este ámbito, la erupción (25.6%), la erupción maculopapular (23.2%) y el prurito (13.2%) representan los efectos adversos principales de los trastornos de la piel. En el campo del sistema nervioso se encuentran las convulsiones (39.6%), la convulsión tónico-clónica generalizada (13.3%) y los mareos (4.9%).

En los trastornos generales se identificó la ineficacia del medicamento (18.1%), la pirexia (17.3%) y la muerte (6.7%).

4.1.3.9. Vancomicina

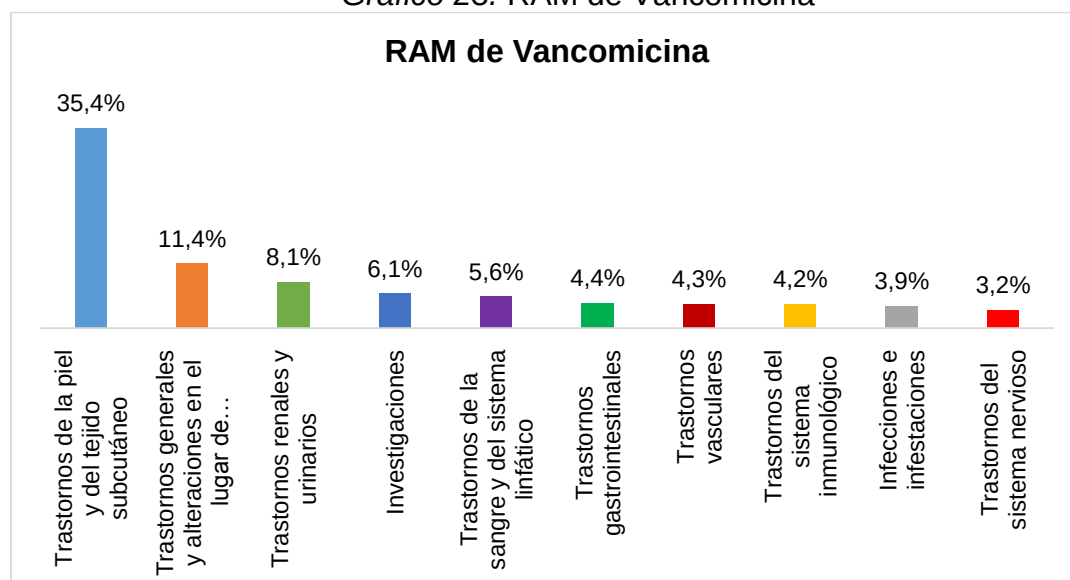
Tabla 32

RAM de Vancomicina

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	35624	35.4%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	11514	11.4%
Trastornos renales y urinarios	8207	8.1%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 23. RAM de Vancomicina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Las principales reacciones adversas que genera la Vancomicina según el registro mundial, corresponden a los trastornos de la piel con el 35.4%, los trastornos generales con el 11.4% y los trastornos renales con el 8.1%.

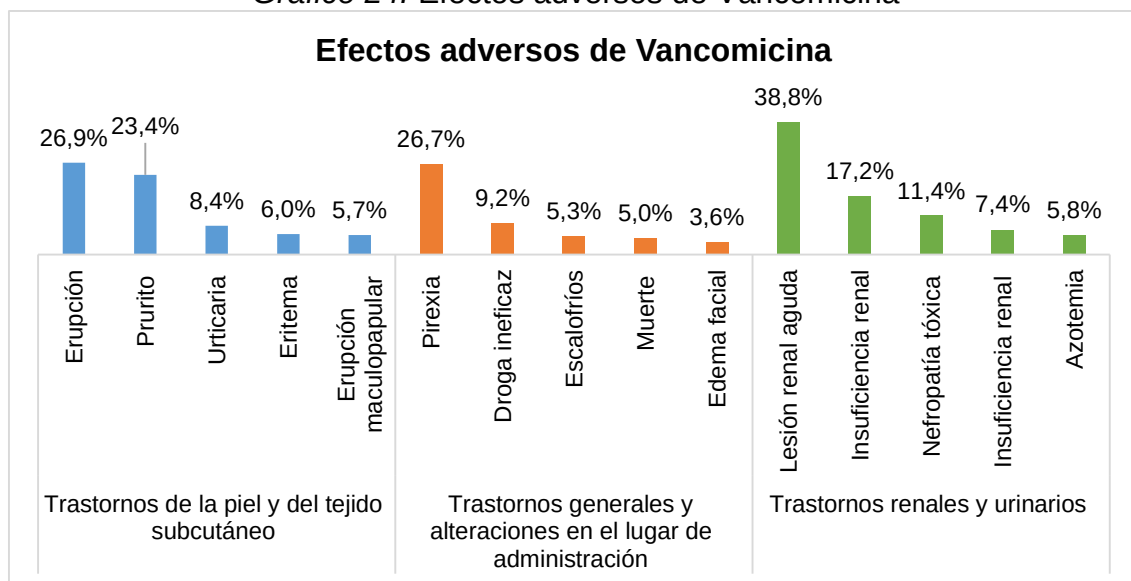
Tabla 33

Efectos adversos de Vancomicina

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	12683	26.9%
	Prurito	11035	23.4%
	Urticaria	3971	8.4%
	Eritema	2829	6.0%
	Erupción maculopapular	2702	5.7%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	3705	26.7%
	Droga ineficaz	1271	9.2%
	Escalofríos	737	5.3%
	Muerte	690	5.0%
	Edema facial	503	3.6%
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda	3667	38.8%
	Insuficiencia renal	1624	17.2%
	Nefropatía tóxica	1077	11.4%
	Insuficiencia renal	695	7.4%
	Azotemia	550	5.8%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 24. Efectos adversos de Vancomicina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

En consecuencia, según los resultados establecidos en la tabla 33, la erupción (26.9%), el prurito (23.4%) y la urticaria (8.4%) son los efectos más comunes por Vancomicina y que derivan de la piel. Con respecto a los trastornos generales, se destaca la pirexia (26.7%), la ineficacia del medicamento (9.2%) y los

escalofríos (5.3%). En el ámbito renal se identificó la lesión renal aguda (38.8%), insuficiencia renal (17.2%) y la nefropatía tóxica (11.4%).

4.1.3.10. Ampicilina + Sulbactam

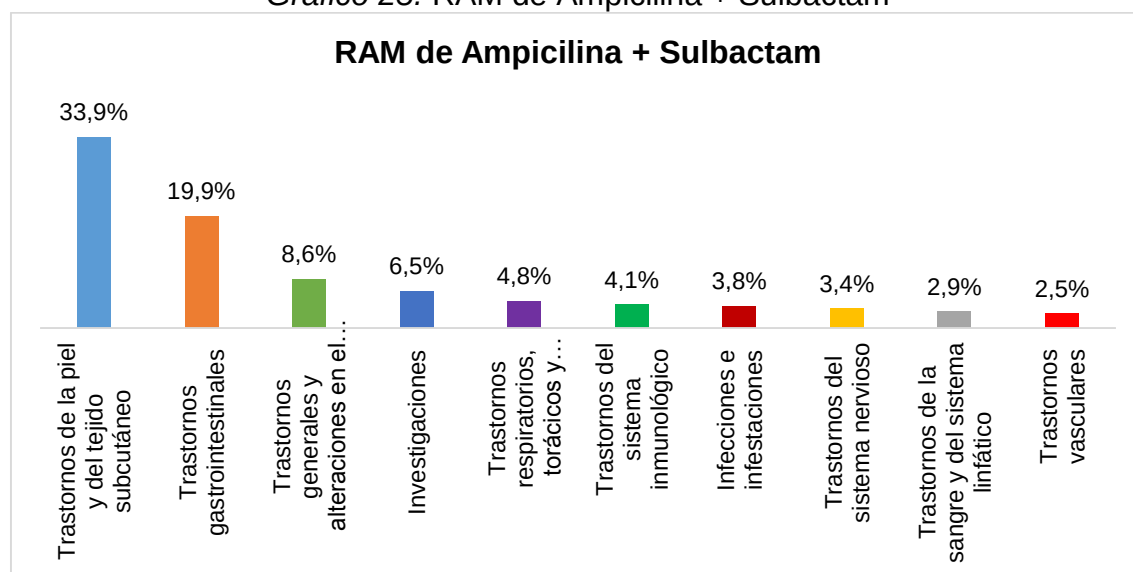
Tabla 34

RAM de Ampicilina + Sulbactam

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4083	33.9%
Trastornos gastrointestinales	2401	19.9%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1041	8.6%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 25. RAM de Ampicilina + Sulbactam



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

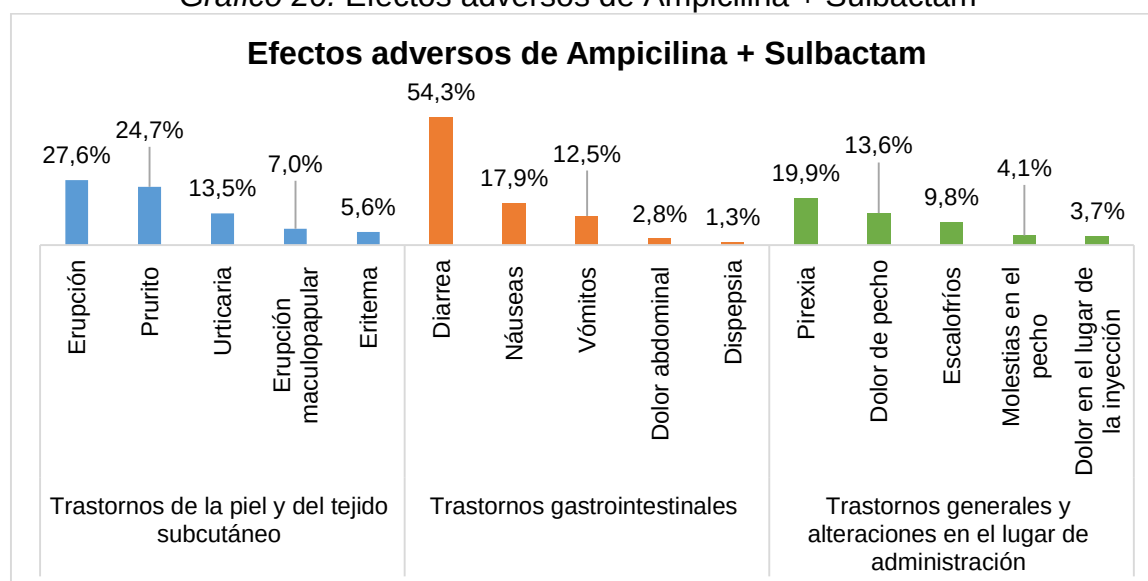
En cuanto a la combinación de los medicamentos Ampicilina + Sulbactam, este genera con mayor frecuencia trastornos en la piel (33.9%), de índole gastrointestinal (19.9%) y general (8.6%).

Tabla 35
Efectos adversos de Ampicilina + Sulbactam

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1485	27.6%
	Prurito	1332	24.7%
	Urticaria	728	13.5%
	Erupción maculopapular	378	7.0%
	Eritema	299	5.6%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	1495	54.3%
	Náuseas	492	17.9%
	Vómitos	343	12.5%
	Dolor abdominal	77	2.8%
	Dispepsia	36	1.3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	247	19.9%
	Dolor de pecho	169	13.6%
	Escalofríos	122	9.8%
	Molestias en el pecho	51	4.1%
	Dolor en el lugar de la inyección	46	3.7%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 26. Efectos adversos de Ampicilina + Sulbactam



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Con respecto a los efectos más comunes por el trastorno de la piel, se identificó la erupción (27.6%), el prurito (24.7%) y la urticaria (13.5%). En el ámbito gastrointestinal se reconoce la diarrea (54.3%), las náuseas (17.9%) y el vómito

(12.5%). Finalmente, en los trastornos generales se establece la pirexia (19.9%), el dolor de pecho (13.6%) y los escalofríos (9.8%).

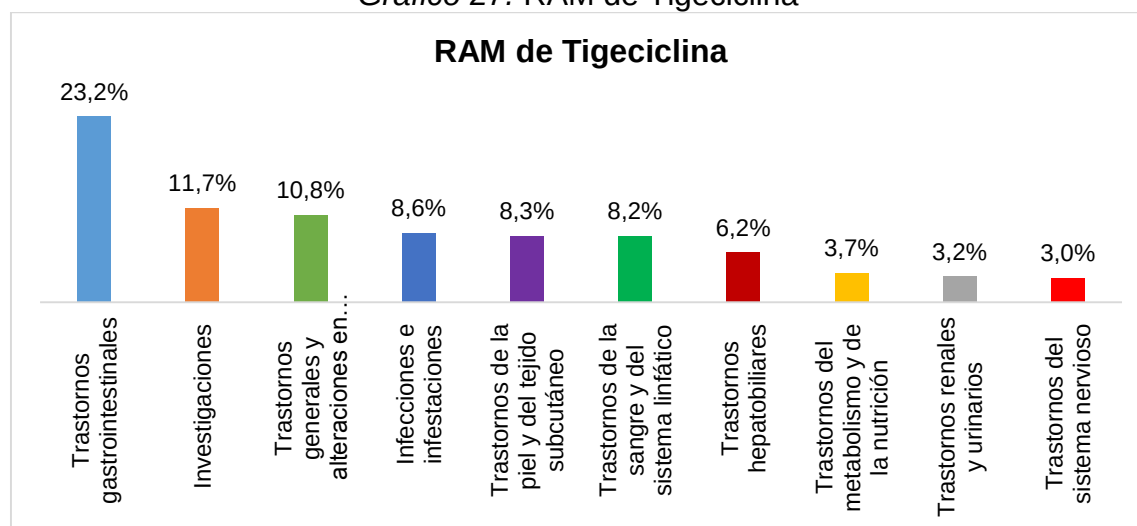
4.1.3.11. Tigeciclina

Tabla 36
RAM de Tigeciclina

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos gastrointestinales	1765	23.2%
Investigaciones	893	11.7%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	825	10.8%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 27. RAM de Tigeciclina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

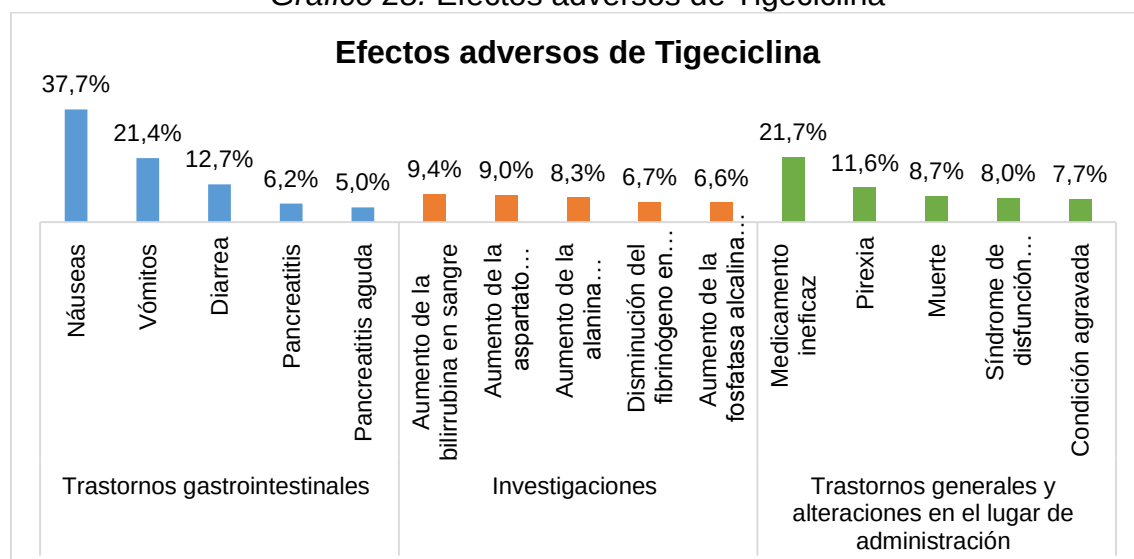
Referente al medicamento Tigeciclina, sus reacciones adversas más comunes abarcan el ámbito gastrointestinal (23.2%), de investigaciones (11.7%) y trastornos generales (10.8%).

Tabla 37
Efectos adversos de Tigeciclina

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	917	37.7%
	Vómitos	521	21.4%
	Diarrea	308	12.7%
	Pancreatitis	151	6.2%
	Pancreatitis aguda	121	5.0%
Investigaciones	Aumento de la bilirrubina en sangre	121	9.4%
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	116	9.0%
	Aumento de la alanina aminotransferasa	107	8.3%
	Disminución del fibrinógeno en sangre	87	6.7%
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	85	6.6%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Medicamento ineficaz	217	21.7%
	Pirexia	116	11.6%
	Muerte	87	8.7%
	Síndrome de disfunción orgánica múltiple	80	8.0%
	Condición agravada	77	7.7%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 28. Efectos adversos de Tigeciclina



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Dentro de los efectos adversos más comunes en el ámbito gastrointestinal se encuentran las náuseas (37.7%), los vómitos (21.4%) y la diarrea (12.7%). En el

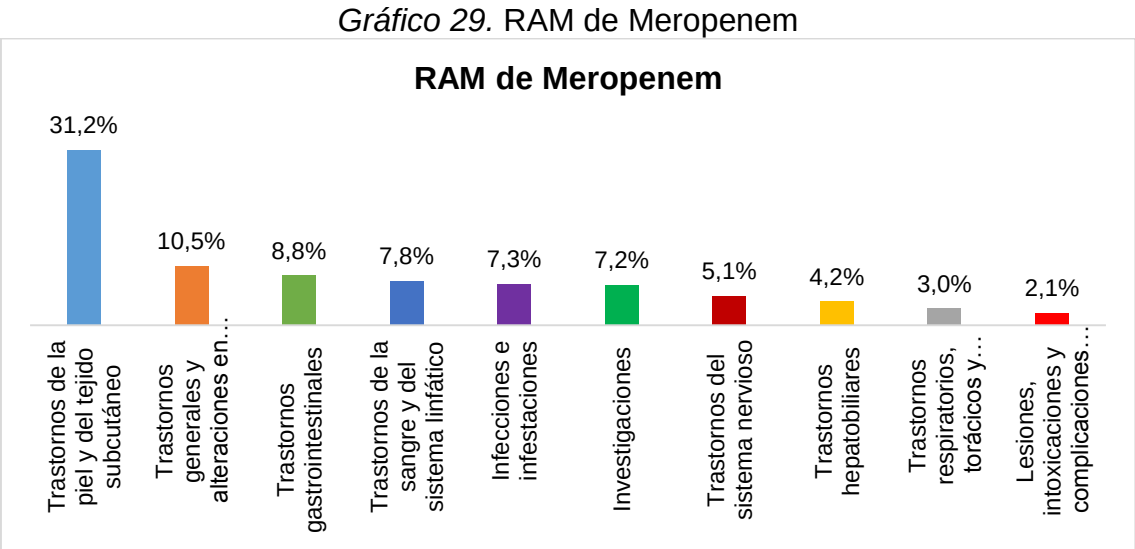
campo de investigaciones se identificó el aumento de la bilirrubina en sangre (9.4%), el aumento de la aspartato aminotransferasa (9%) y el aumento de la alanina aminotransferasa (8.3%). En lo que refiere a los trastornos generales, se destaca la ineficacia del medicamento (21.7%), la pirexia (11.6%) y la muerte (8.7%).

4.1.3.12. Meropenem

Tabla 38
RAM de Meropenem

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	8862	31.2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2990	10.5%
Trastornos gastrointestinales	2501	8.8%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Finalmente, según el portal VigiAccess el medicamento Meropenem genera principalmente reacciones adversas en la piel (31.2%), a nivel general (10.5%) y en el ámbito gastrointestinal (8.8%).

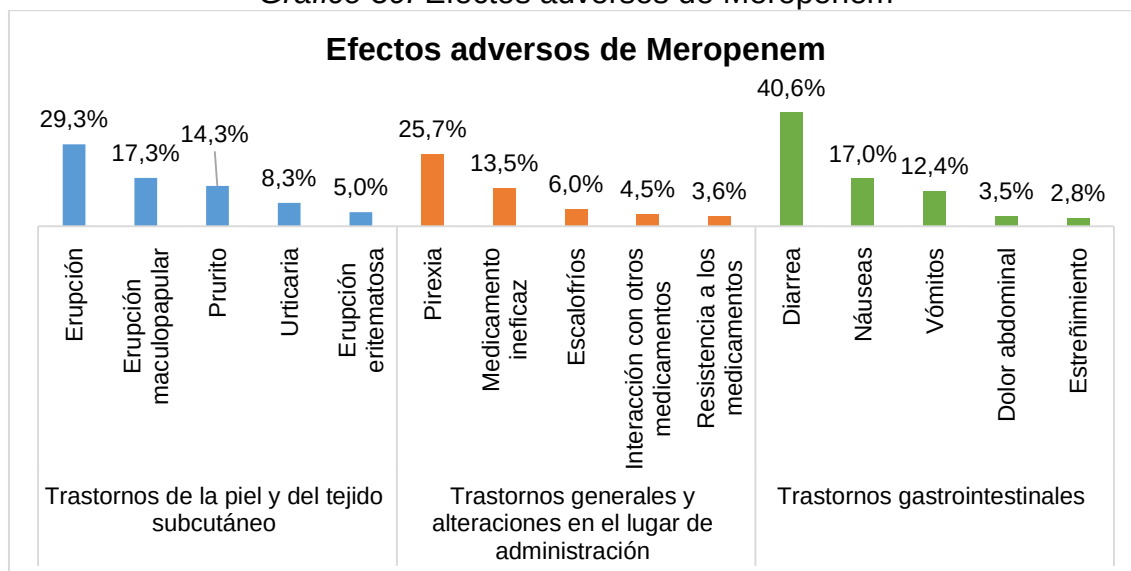
Tabla 39

Efectos adversos de Meropenem

RAM	Efecto Adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	3181	29.3%
	Erupción maculopapular	1877	17.3%
	Prurito	1558	14.3%
	Urticaria	906	8.3%
	Erupción eritematosa	542	5.0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	928	25.7%
	Medicamento ineficaz	488	13.5%
	Escalofríos	217	6.0%
	Interacción con otros medicamentos	161	4.5%
	Resistencia a los medicamentos	131	3.6%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	1228	40.6%
	Náuseas	515	17.0%
	Vómitos	376	12.4%
	Dolor abdominal	107	3.5%
	Estreñimiento	86	2.8%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 30. Efectos adversos de Meropenem



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

La erupción (29.3%), la erupción maculopapular (17.3%) y el prurito (14.3%) representan los efectos adversos más comunes que se manifiestan en la piel y tejido subcutáneo. Por otro lado, los trastornos gastrointestinales se encuentran representados por la pirexia (25.7%), la ineficacia del medicamento (13.5%) y los

escalofríos (6%). En lo que refiere a los trastornos gastrointestinales, se destaca la diarrea (40.6%), las náuseas (17%) y los vómitos (12.4%).

4.1.3.13. Prevalencia de RAM y efectos adversos en los medicamentos

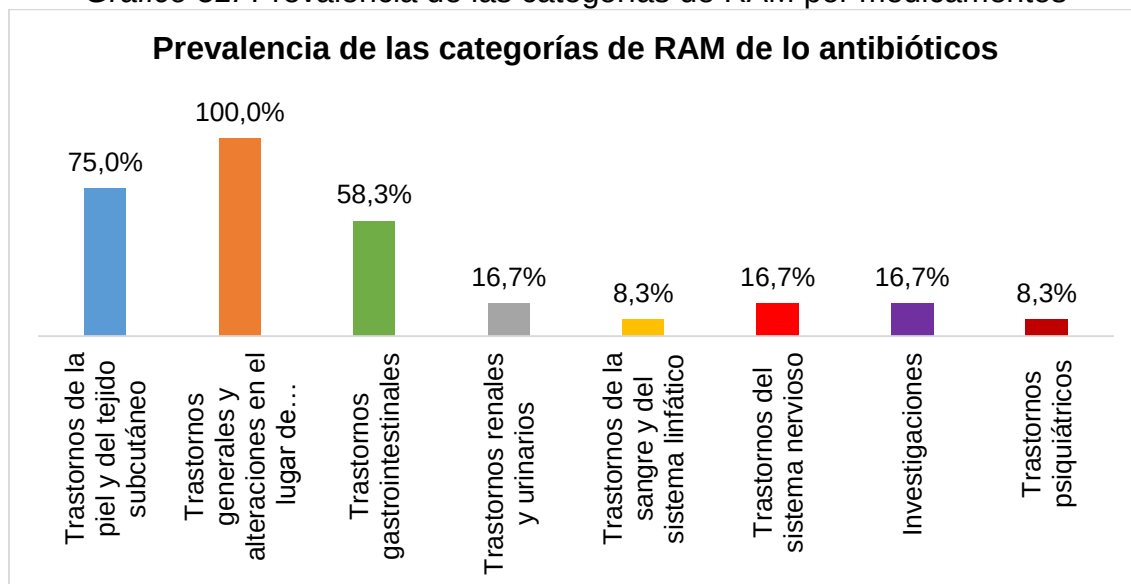
Tabla 40

Prevalencia de las categorías de RAM por medicamentos

RAM	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9	75.0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	12	100.0%
Trastornos gastrointestinales	7	58.3%
Trastornos renales y urinarios	2	16.7%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	8.3%
Trastornos del sistema nervioso	2	16.7%
Investigaciones	2	16.7%
Trastornos psiquiátricos	1	8.3%
Total de medicamentos	12	

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 31. Prevalencia de las categorías de RAM por medicamentos



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

De manera general se determina la existencia de 8 categorías de RAM en función de los 12 medicamentos utilizados en la UCI en pacientes con diagnóstico de Covid-19. Cabe mencionar que todos los antibióticos incidieron en la manifestación de trastornos generales; mientras que, el 75% influyeron en

la presencia de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo; seguido del 58.3% que implican los trastornos gastrointestinales.

Tabla 41

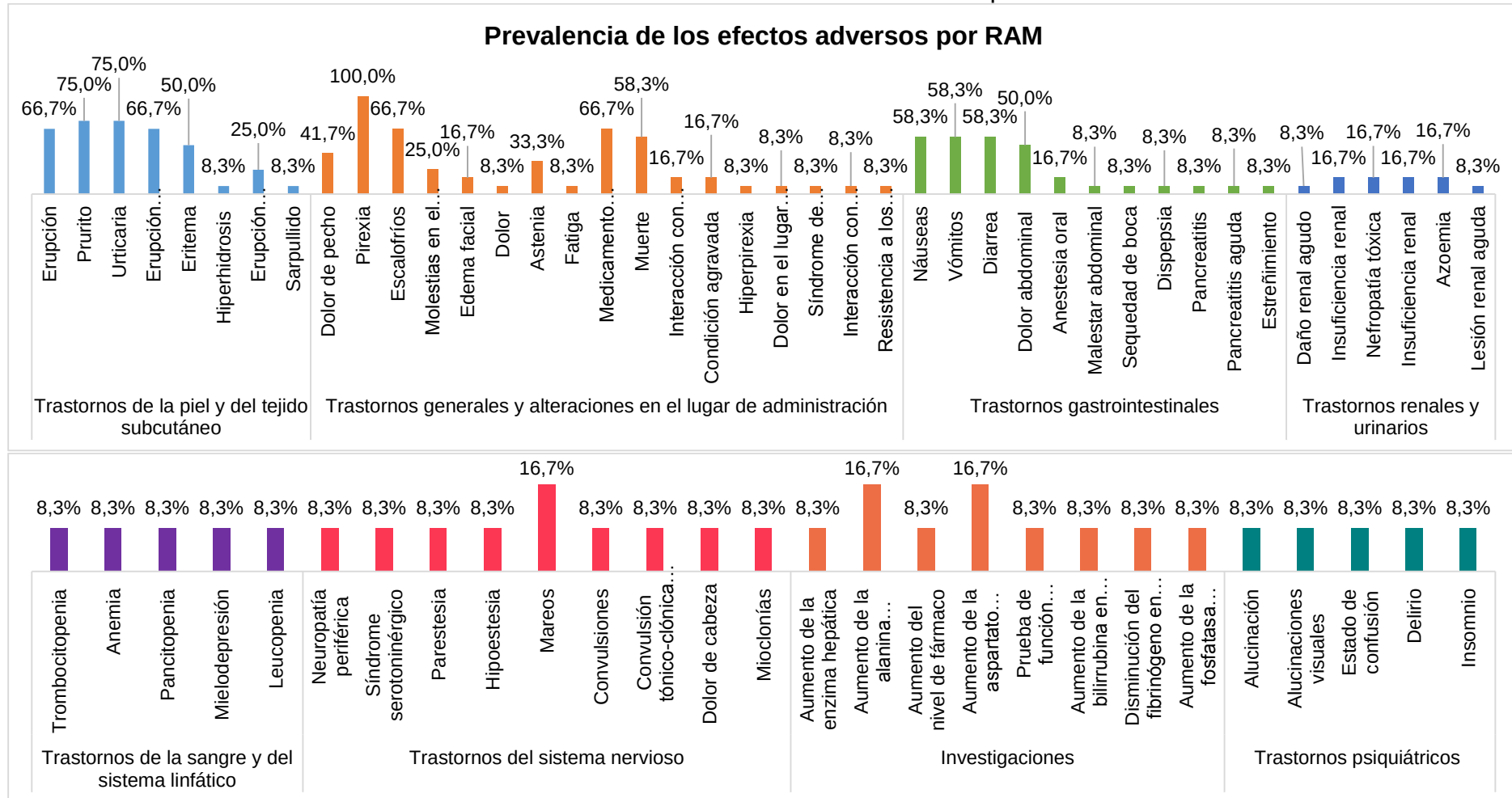
Prevalencia de los efectos adversos por RAM

RAM	Efecto adverso	Frecuencia	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	8	66.7%
	Prurito	9	75.0%
	Urticaria	9	75.0%
	Erupción Maculopapular	8	66.7%
	Eritema	6	50.0%
	Hiperhidrosis	1	8.3%
	Erupción eritematosa	3	25.0%
	Sarpullido	1	8.3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de pecho	5	41.7%
	Pirexia	12	100.0%
	Escalofríos	8	66.7%
	Molestias en el pecho	3	25.0%
	Edema facial	2	16.7%
	Dolor	1	8.3%
	Astenia	4	33.3%
	Fatiga	1	8.3%
	Medicamento ineficaz	8	66.7%
	Muerte	7	58.3%
	Interacción con otros medicamentos	2	16.7%
	Condición agravada	2	16.7%
	Hiperpirexia	1	8.3%
	Dolor en el lugar de la inyección	1	8.3%
	Síndrome de disfunción orgánica múltiple	1	8.3%
	Interacción con otros medicamentos	1	8.3%
	Resistencia a los medicamentos	1	8.3%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	7	58.3%
	Vómitos	7	58.3%
	Diarrea	7	58.3%
	Dolor abdominal	6	50.0%
	Anestesia oral	2	16.7%
	Malestar abdominal	1	8.3%
	Sequedad de boca	1	8.3%
	Dispepsia	1	8.3%

	Pancreatitis	1	8.3%
	Pancreatitis aguda	1	8.3%
	Estreñimiento	1	8.3%
Trastornos renales y urinarios	Daño renal agudo	1	8.3%
	Insuficiencia renal	2	16.7%
	Nefropatía tóxica	2	16.7%
	Insuficiencia renal	2	16.7%
	Azoemia	2	16.7%
	Lesión renal aguda	1	8.3%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	1	8.3%
	Anemia	1	8.3%
	Pancitopenia	1	8.3%
	Mielodepresión	1	8.3%
	Leucopenia	1	8.3%
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	1	8.3%
	Síndrome serotoninérgico	1	8.3%
	Parestesia	1	8.3%
	Hipoestesia	1	8.3%
	Mareos	2	16.7%
	Convulsiones	1	8.3%
	Convulsión tónico-clónica generalizada	1	8.3%
	Dolor de cabeza	1	8.3%
	Mioclonías	1	8.3%
Investigaciones	Aumento de la enzima hepática	1	8.3%
	Aumento de la alanina aminotransferasa	2	16.7%
	Aumento del nivel de fármaco	1	8.3%
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	2	16.7%
	Prueba de función hepática anormal	1	8.3%
	Aumento de la bilirrubina en sangre	1	8.3%
	Disminución del fibrinógeno en sangre	1	8.3%
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	1	8.3%
Trastornos psiquiátricos	Alucinación	1	8.3%
	Alucinaciones visuales	1	8.3%
	Estado de confusión	1	8.3%
	Delirio	1	8.3%
	Insomnio	1	8.3%

Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Gráfico 32. Prevalencia de los efectos adversos por RAM



Fuente: Base de datos proporcionada por el HGM.

Dentro de los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, los efectos adversos más comunes identificados en los medicamentos (CRO, LVX, COL, AMK, TZP, IPM, VAN, SAM, MEM) corresponden al prurito y la urticaria. Con respecto a los trastornos generales, todos los antibióticos empleados generan pirexia; mientras que, el 66.7% (CRO, LVX, AMK, TZP, IPM, VAN, SAM, MEM) produjeron escalofríos e ineficacia del fármaco (COL, LNZ, VCZ, TZP, IPM, VAN, TGC, MEM). En relación con los trastornos gastrointestinales, siete de los 12 medicamentos utilizados ((CRO, LVX, AMK, TZP, SAM, TGC, MEM) ocasionan náuseas, vómitos y diarrea. Referente a los trastornos renales y urinarios, del total de medicamentos, dos (COL, VAN) provocan insuficiencia renal, nefropatía tóxica, insuficiencia renal y azoemia.

Por otro lado, el LNZ genera trastornos de la sangre y del sistema linfático, destacando síntomas como la trombocitopenia, anemia, pancitopenia, mielodepresión y leucopenia. En los trastornos del sistema nervioso, se encuentran los mareos como síntoma recurrente, producidos por LNZ e IPM; mientras que en el ámbito de investigaciones se incluye el aumento de la alanina aminotransferasa y el aumento de la aspartato aminotransferasa, originados por VCZ y TGC. Cabe mencionar que, el VCZ fue el único medicamento en causar trastornos psiquiátricos, como la alucinación, alucinaciones visuales, estado de confusión, delirios e insomnio.

4.1.4. Revisión documental

Con respecto al primer medicamento identificado que es la Ceftriaxona (CRO), se determina que el mismo es ampliamente utilizado en la población pediátrica para el tratamiento de la sepsis. La actividad de la CRO se centra en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, el cual preserva un importante efecto antibacteriano y curativo, tanto en adultos como en niños (90). La CRO en combinación con macrólidos o sin ellas, representa la alternativa antimicrobiana principal sugerida en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Dentro del estudio de Chaudhary et al. (91) se identificó una tasa de curación clínica del 84% antes del final del tratamiento con CRO, del

63.6% durante la prueba de curación y 63.6% en el seguimiento tardío. Además, presentaron un 64.7% de éxito microbiológico en las bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella oxyt*, entre otras; y el 50% de éxito en bacterias grampositivas como infecciones estreptocócicas y *Streptococcus pneumoniae*. En este ámbito se identificaron 14 reacciones adversas, cuyas categorías involucradas fueron los trastornos gastrointestinales, general, del sistema nervioso y del oído.

En cuanto a la Levofloxacina (LVX), se destaca el trabajo de Chang et al. (92) donde se evidenció que este medicamento posee una actividad efectiva in vivo e in vitro contra los patógenos de NAC atípicos y típicos. La LVX demostró respuestas clínicas favorecedoras contra el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus spp*, *Staphylococcus aureus* y los patógenos atípicos. Por otro lado, se destaca el trabajo de Liu et al. (93) en el cual se identificó que la LVX presenta una respuesta clínica del 88.5% en el ámbito de la cura para el conjunto de análisis completo, y del 88.9% para los protocolos establecidos. Dentro de este enfoque, la LVX presentó una eficacia clínica del 100% para el microorganismo *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; en cuanto a la tasa de éxito bacteriológico, este se estipuló en el 80%. Los sistemas afectados por el consumo de este antibiótico fueron el sistema digestivo, sanguíneo/linfático y cardiovascular.

La Colistina (COL) es un medicamento que ha sido empleado en el tratamiento de infecciones generadas por las bacterias gramnegativas extensivamente resistentes a los medicamentos (XDR) (94). En la actualidad, la COL representa el agente que comúnmente se utiliza con mayor frecuencia en el manejo de las infecciones por *Acinetobacter baumannii* (CRAB) (95). En este ámbito, se integra el trabajo de Bellos et al. (96) en el cual se identificó que la administración de una dosis de carga de colistina se relacionó con un éxito microbiológico significativamente mayor en comparación con la respuesta clínica. Los resultados del estudio demostraron que pese al éxito de la respuesta microbiológica en terapéuticas que emplean dosis elevada de COL, no existen cambios en el riesgo de curación clínica, nefrotoxicidad y mortalidad, generando

que el régimen de dosificación que determine un óptimo equilibrio entre la seguridad y eficacia del tratamiento deba ser delimitado por ensayos de control en el futuro. Dentro de los efectos secundarios que genera la COL a parte de la nefrotoxicidad, se encuentra el desarrollo de heterorresistencia y la reducción de la penetración (97).

Por otro lado, el Linezolid (LNZ) se determina como un antibiótico que pertenece a la familia de los oxazolidinonas y presentan actividad contra los anaerobios y organismos grampositivos; sin embargo, la importancia de este medicamento reside en el afrontamiento hacia los *Staphylococcus aureus* que son resistentes a la meticilina (SARM). El LNZ se encuentra aprobado para el tratamiento de las infecciones complejas en la piel y en los tejidos blandos, al igual que para la NAC y neumonía nosocomial (98). En el estudio de Li y Xu (99) se identificó que LNZ se asocia con una mejoría clínica y tasa del 41.7% en cuanto a la curación microbiológica. Los efectos adversos significativos corresponden a la diarrea, vómitos y trombocitopenia. En este ámbito, se evidenció que el LNZ presenta una mayor eficacia en el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos. En el trabajo de Moran et al. (100) los efectos adversos emergentes en el tratamiento fueron las náuseas, abscesos, vómitos y diarrea; mientras que en la investigación de Lv et al. (101) se reconoció de forma adicional la fatiga, dolores de cabeza y función hepática anormal.

En relación con el Voriconazol (VCZ), este medicamento representa un triazol de segunda generación que preserva una biodisponibilidad excelente y un amplio espectro antifúngico, estableciéndose como una alternativa clave para los pacientes que presentan un elevado riesgo de infecciones fúngicas invasivas. En el trabajo de Rosanova et al. (102) se identificó que la eficacia del VCZ va desde el 52.8% hasta el 100% en comparación con otros antifúngicos. De igual forma se integra el estudio observacional de Blanco et al. (103) que analiza la eficacia y seguridad del VCZ en un entorno clínico real, cuyos resultados demostraron que el 77.27% de los pacientes a los cuales se administró el medicamento presentaron una infección por hongos a nivel pulmonar. La duración del tratamiento fue más corta cuando se empleó la administración intravenosa y

mucho mayor en casos donde la administración fue bajo la vía oral. Los eventos adversos atribuidos a este medicamento incluyen anomalías hepáticas, de carácter visual, neurológico/psiquiátrico, de la piel, renales y gastrointestinales (104).

En referencia con la Amikacina (AMK) este antibiótico perteneciente al grupo de los aminoglucósidos semisintético se encuentra indicado en el tratamiento de infecciones generadas por microorganismos gramnegativos como la *E. coli*, especies de *Pseudomonas*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp*, *Citrobacter freundii* y *Proteus*, y las bacterias grampositivas como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyog* y enterococos. Diversos estudios clínicos han determinado que la AMK conserva una amplia eficacia con respecto a la septicemia bacteriana, en conjunto con la sepsis neonatal. Adicional, se integran las infecciones complejas en la articulaciones, huesos, piel y tejidos blandos, vía respiratorias, sistema nervioso central, infecciones postoperatorias, de cirugía vascular e infecciones intraabdominal (105). En el trabajo de Aznar et al. (106) centrado en la descripción de la seguridad y eficacia de la AMK en dosis bajas para pacientes con micobacterias no tuberculosas, se identificó que la inclusión de este tratamiento generó el desarrollo de ototoxicidad, aspecto que se relacionó con el sexo femenino y el peso corporal. Dentro de los efectos adversos identificados se encuentra la deficiencia auditiva, toxicidad vestibular, nefrotoxicidad, tromboembolismo venoso, fatiga y erupciones cutáneas; en tanto que, en el informe de Yagi et al. (107) se reflejó la sensación de malestar en la cavidad bucal y ronquera.

Por otra parte, se encuentra la Piperacilina + Tazobactam (TZP) uno de los antimicrobianos de espectro más amplio que se encuentra disponible y que engloba las bacterias anaerobias, gramnegativas y grampositivas. La evidencia científica ha determinado que este medicamento presenta una amplia eficacia en el tratamiento de infecciones moderadas y graves, destacando las infecciones intra abdominales, del tracto urinario, ginecológicas, de tejidos blandos y neumonía. La TZP constituye un antibiótico tolerable, cuyos efectos adversos más frecuentes aluden a la tenencia de problemas intestinales como vómitos,

diarrea, náuseas, estreñimiento y diarrea (108). A pesar de esto, en el estudio de Rosanova et al. (109) se reconoció que la PTZ representa una opción de tratamiento hacia los carbapenémicos; sin embargo, es limitado para el tratamiento de infecciones urinarias. Por otro lado, se reconoce una alternativa adecuada para la terapéutica empírica de infecciones graves generadas por las bacterias gramnegativas; por lo general, representa un medicamento que sustenta un riesgo menor de fracaso terapéutico en comparación con otros antibióticos, su perfil de seguridad le permite ser empleado en monoterapias que reducen la necesidad de aplicar otras combinaciones terapéuticas en la práctica clínica.

En razón de la Imipenem (IPM), este se reconoce como un carbapenem bactericida cuya actividad implica la unión y la inhibición de proteínas de unión a penicilina en las bacterias *P.-aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* (110). En el ámbito de la seguridad, este medicamento se relaciona con la presencia de trastornos gastrointestinales (diarrea, náusea), generales (eritema, dolor e induración en el lugar de la infusión), infecciones (nasofaringitis, infecciones del tracto urinario), investigaciones (aumento del recuento de las plaquetas) y trastornos de la piel (eczema) (111). El IPM representó el primer antibiótico carbapenémico disponible y mantiene un amplio espectro de actividad que involucra las bacterias anaeróbicas, gramnegativas y grampositivas (112).

En relación con la Vancomicina (VAN) la evidencia determina que es un antibiótico dependiente del tiempo que se emplea para el tratamiento de las infecciones adquiridas en los hospitales o para las infecciones graves generadas por cepas de estafilococos resistentes a la meticilina (MRSA). El trabajo de Mei et al. (113) expuso que la dosis de carga de VAN incrementa el logro de la concentración terapéuticas sin contemplar un riesgo adicional de nefrotoxicidad. En el enfoque de seguridad, los eventos adversos producidos por este medicamento incluyen el prurito y la erupción. La VAN se emplea en el tratamiento de numerosas infecciones dentro de la población pediátrica, mientras que, en los adultos la infusión continua de vancomicina representa una alternativa a la intermitente infusión de VAN. Dentro de la revisión sistemática

ejecutada por Alonso et al. (114) se identificó una mejoría clínica y cura microbiológica en pacientes tratados con este fármaco.

En cuanto al medicamento Ampicilina + Sulbactam (SAM), el mismo se destaca por su efectividad contra una diversidad de bacterias anaeróbicas, gramnegativas y grampositivas (115). La SAM se emplea como profilaxis quirúrgica durante el trasplante ortotópico de hígado, debido a que presenta una actividad de amplio espectro en los patógenos previamente determinados (116). En el trabajo de Rodríguez et al. (117) se identificó que el uso de la SAM bajo la vía intravenosa ha demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones graves del tracto respiratorio en pacientes adultos; la tasa de erradicación bacteriológica por este medicamento se establece en el 85.3%. En cuanto al índice de respuesta clínica de la SAM, esta se encuentra en el 78 al 83%. En síntesis, la SAM constituye un fármaco seguro y eficaz, que constituye una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves generados por la bacteria *A. baumannii* multirresistente. Los efectos adversos de la SAM involucran la presencia de dolor luego de la inyección intramuscular, diarrea, erupción cutánea y flebitis.

La Tigeciclina (TGC) forma parte de los antibióticos glicilciclinas y presentan un amplio espectro frente a los microorganismos anaerobios, gramnegativos y grampositivos. Considerando referencias acerca de la eficacia y seguridad de la TGC, Osorio et al. (118) determinó que en pacientes adultos que mantienen infecciones intraabdominales complejas, el uso del medicamento en la monoterapia presenta una eficacia equivalente a otras alternativas terapéuticas, además de que no constituye un exceso de mortalidad en relación con otro tipo de antibióticos. En el ámbito de la seguridad, la TGC produce trastornos gastrointestinales como el vómito y las náuseas. Por otro lado, en el trabajo de Wang et al. (119) la TGC se estableció como la mejor opción para el tratamiento de la neumonía extra hospitalaria en comparación con la LVX. La TGC preservó una capacidad de erradicación microbiológica excelente; no obstante, genera efectos de manera recurrente como la diarrea, vómitos y náuseas.

Finalmente, se encuentra el Meropenem (MEM) un agente antibacteriano carbapenémico semisintético, cuya sensibilidad hacia las bacterias gramnegativas se ubica hasta el 95%; estudios han confirmado la eficacia y seguridad del MEM en tratamientos de infección intracraneal (120). En el estudio de Wu y Lin (121) se identificó una tasa de eficacia de MEM en neumonía infecciosa bacteriana grave del 96.36% en grupos de experimento y del 76.36% en grupos de control. A nivel general, se reconoció que el MEM mejora eficazmente la condición de los neonatos que presentan neumonía infecciosa bacteriana, generando un menor número de reacciones adversas que lo catalogan como un medicamento confiable y seguro. Por otro lado, se establece la investigación de Garnica et al. (122) donde se evidenció que el MEM produjo el 73.8% de respuesta clínica y el 23.8% en el ámbito clínico y microbiológico. En definitiva, durante la praxis clínica el MEM resulta un medicamento eficaz y tolerable, cuyos resultados obtenidos se adaptan a los esperados y estipulados por los estudios clínicos.

4.2. INTERPRETACIÓN DE DATOS

De acuerdo con los resultados obtenidos, se determina que la mayor parte de pacientes analizados fueron hombres, mientras que el rango etario predominante concierne a las personas entre 61 a 89 años, donde la mayoría de casos precede de individuos de 62, 63 y 66 años. A pesar de que se identificaron dos tipos de comorbilidades en la base de datos, en gran proporción se identificaron pacientes que no fueron hipertensos o diabéticos. En cuanto a las características de los egresos hospitalarios, es fundamental reconocer la superioridad del alta médica, demostrando el manejo efectivo que se otorgó a la enfermedad en la UCI.

Dentro de la UCI se emplearon un total de 12 antibióticos en pacientes con diagnóstico de Covid-19, siendo la Piperacilina + Tazobactam y el Meropenem los medicamentos de mayor uso en el área determinada. A pesar de la importancia y relevancia clínica de los fármacos identificados, es fundamental reconocer la incidencia de reacciones adversas que los mismos pueden generar

en los pacientes. En este ámbito, todos los antibióticos determinados generan trastornos generales en los cuales se destaca la pirexia, escalofríos e ineficacia del fármaco. En segundo lugar, se encuentran los trastornos de la piel abordando síntomas recurrentes como el prurito y la urticaria; mientras que, en los trastornos gastrointestinales se identifican las náuseas, vómitos y la diarrea. Con respecto a la revisión documental, se determina que todos los medicamentos presentan una actividad de amplio espectro contra los microorganismos anaerobios, grampositivos y gramnegativos, cuya eficacia y seguridad resultan ser elementos claves para el tratamiento de diversas infecciones complejas.

CAPITULO V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Conforme los resultados obtenidos, se determina que la mayor parte de pacientes afectados por el Covid-19 son hombres; mientras que, el rango etario dominante involucra a las personas entre 61 a 89 años. Lo previamente estipulado se acopla con el estudio de Bwire (123) donde se identificó que los hombres presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por el Covid-19 en comparación con las mujeres. En este ámbito se reconoce múltiples factores que conllevan a la tenencia de esta situación, dentro de los cuales se destaca la posesión de una mayor expresión de la enzima convertidor de angiotensina-2, diferencias hormonales, estilo de vida, consumo de alcohol, tabaco y el nivel de responsabilidad. Bajo esta perspectiva, Peckham et al. (124) manifestaron que los hombres presentan hasta casi tres veces más de probabilidades en el requerimiento de una unidad de tratamiento intensivo y mayores posibilidades de muerte.

En lo que refiere a la edad, se establece el trabajo de Ortiz et al. (125) donde se identificó que el ser hombre y superar los 65 años representan factores importantes que inciden en la mortalidad de los pacientes con Covid-19. En tanto que en el estudio de Garzon et al. (126) la edad en promedio de los afectados por el Covid-19 se establece entre los 50 años, mientras que en la investigación de Li et al. (127) se ubicó en 71.47 años.

Por otro lado, pese a la identificación de comorbilidades como la hipertensión y la diabetes, se determina que son pocos los pacientes que presentaron estas patologías en la UCI del HGM. De acuerdo con lo expuesto por Tadic y Cuspidi (128) la hipertensión solo se relaciona con un mayor riesgo de infección grave por Covid-19, mientras que, la diabetes en combinación con la hipertensión o individualizada conforman un predictor independiente de mortalidad. De igual forma, Tascioglu et al. (129) expusieron que a menos de que ambas patologías sean complicadas, no presentan un efecto de empeoramiento en la mortalidad de la población adulta por Covid-19. Con respecto a las características del

egreso hospitalario, en el presente estudio la mayor parte de pacientes lograron sobrevivir y obtener el alta médica, a diferencia 39.4% que falleció en la unidad respectiva. En este ámbito, se establece la investigación de Donnelly et al. (130) en el cual, de los 678 pacientes tratados en una UCI, el 81.5% logró sobrevivir hasta el alta hospitalaria; sin embargo, posterior a una readmisión generada luego de 60 días, el 9.1% de los mismos fallecieron.

Dentro de la UCI del HGM se identificaron un total de 12 medicamentos empleados en el tratamiento de los pacientes que preservaban un diagnóstico de Covid-19, los cuales fueron, Ceftriaxona (CRO), Levofloxacina (LVX), Colistina (COL), Linezolid (LNZ), Voriconazol (VCZ), Amikacina (AMK), Piperacilina + Tazobactam (TZP), Imipenem (IPM), Vancomicina (VAN), Ampicilina + Sulbactam (SAM), Tigeciclina (TGC) y Meropenem (MEM). En ámbitos de eficacia y seguridad de los antibióticos determinados, se estipula como reacciones principales de la administración de CRO la presencia de trastornos de la piel como la erupción y el prurito, trastornos generales como el dolor de pecho y la pirexia y trastorno gastrointestinales como las náuseas y vómitos. Los resultados obtenidos se acoplan con los datos presentados por Stingeni et al. (131) en un reporte de caso, donde una paciente de 73 años con diagnóstico positivo de Covid-19 presentó una extensa erupción pustulosa no folicular sobre una base eritematosa posterior a la recepción del medicamento bajo la vía intravenosa; mientras que, en el estudio de Ramírez et al. (132) los pacientes tratados con este medicamento manifestaron un incremento de la función hepática al final de la primera semana de la terapéutica.

En el caso de la LVX se registran trastornos de la piel como el prurito y la erupción, trastornos generales como el dolor de pecho y escalofríos y trastornos gastrointestinales como las náuseas, vómitos y diarrea. Este último factor se vincula con lo identificado por Cheng et al. (133) donde se reconoció la presencia de casos de molestias luego de aplicarse el medicamento de análisis, específicamente en el tracto gastrointestinal, en el cual se destaca la diarrea y daño hepático asociados con la hepatotoxicidad del fármaco. En lo que refiere a la COL, se destacan los trastornos renales y urinarios como el daño renal agudo

y la insuficiencia renal; trastornos de la piel como la erupción y la erupción maculopapular; y los trastornos generales como la pirexia y la fatiga. En este sentido, se incluye el trabajo de Babar et al. (134) donde se reconocieron efectos como la nefrotoxicidad, daño tubular debido al incremento de la permeabilidad de la membrana de las células epiteliales e insuficiencia renal.

Referente a la LNZ se destacan los trastornos de la sangre como la trombocitopenia y la anemia; trastornos del sistema nervioso como la neuropatía periférica y el síndrome serotoninérgico y los trastornos generales como la interacción con otros medicamentos y medicamento ineficaz. Dentro de este enfoque se establece el trabajo de Jaspard et al. (135) en donde se determinó que la administración de LNZ produce en los pacientes signos neurológicos y oftalmológicos, como la neuropatía periférica y neuropatía óptica. Con respecto al VCZ, se destacan trastornos generales como la ineficacia del medicamento y la muerte, el aumento de la enzima hepática y de la alanina aminotransferasa, en conjunto alucinaciones visuales y estado de confusión. Conforme lo establecido, se aborda la investigación de Lai y Yu (136) en la cual se evidencia que el VCZ debe emplearse con cuidado, dado la interacción complicada que genera con otros fármacos y el incremento de la toxicidad cardiovascular de los agentes anti SARS-CoV-2.

Los efectos adversos de la AMK corresponden al sarpullido, prurito, pirexia, dolor de pecho, náuseas y vómitos; aspectos que también se reconocen en el estudio de Kang et al. (137); no obstante, es fundamental reconocer que, en dicho trabajo, el evento adverso principal fue la ototoxicidad, seguido de la nefrotoxicidad y ronquera. En el caso de la TZP se identificó la erupción, el prurito, la pirexia, escalofríos, diarrea y náuseas; sin embargo, considerando la evidencia clínica, se estipula el trabajo de Lv et al. (138) en el cual se identificaron efectos como fiebre, eosinofilia y alteración en la función hepática. Con respecto a la IPM se determina la erupción, erupción maculopapular, convulsiones, mareos, pirexia y la muerte. En este sentido, se establece la investigación de Park et al. (139) en la cual se reflejaron eventos comunes como la erupción farmacológica, convulsiones, diarrea, vómitos, náuseas y paro cardíaco.

En el ámbito de la VAN se destaca la erupción, el prurito, pirexia, escalofríos, lesión renal aguda e insuficiencia renal. Bajo esta perspectiva, se estipula el estudio de Patel et al. (140) cuyos efectos adversos identificados fueron nefrotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad e hipotensión. En lo que refiere a la SAM se reconoce la erupción, el prurito, diarrea, náuseas, pirexia y dolor de pecho. Bajo este enfoque, se encuentra el estudio de Peechakara y Gupta (141) en el cual se evidencian efectos adversos por SAM de carácter gastrointestinal (náuseas, glositis, vómitos, diarrea), reacción hipersensible (urticaria y erupciones cutáneas), del hígado, del sistema hemato-linfático (anemia, trombocitopenia, leucopenia), del sistema nervioso central (convulsiones) e infecciones.

En relación con la TGC se encuentran las náuseas, vómitos, el aumento de la bilirrubina en sangre y del aspartato aminotransferasa, la pirexia y la muerte. Dentro de este enfoque, se incluye el estudio de Chen y Shi (142) quienes identificaron como efectos secundarios lesiones hepáticas, diarrea y trastornos de la coagulación. Finalmente, ante el uso de la MEM se presentan casos de erupción maculopapular y prurito, pirexia, escalofríos, diarrea y náuseas. En este caso, se integra el trabajo de Garnica et al. (122) donde se reconocieron manifestaciones cutáneas, dolores de cabeza, náuseas, estreñimiento y vómito.

CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio se encuentran fundamentadas en la consecución de los objetivos específicos, los cuales se detallan a continuación.

Objetivo 1: Caracterizar los factores sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico Covid-19 internados en la unidad de cuidados intensivos del HGM.

El 60.6% de los pacientes con diagnóstico Covid-19 fueron hombres, mientras que el 39.4% mujeres; la edad predominante correspondió a los individuos entre 61 a 69 años con el 57.6% de participación. A pesar de que se identificaron comorbilidades como la hipertensión y la diabetes, la mayor parte de la población no padece dichas patologías; mientras que, en el ámbito del egreso hospitalario, el 54.5% de los usuarios lograron percibir el alta médica.

Objetivo 2: Identificar los antibióticos empleados en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19 y su frecuencia de uso.

En la unidad de cuidados intensivos del HGM se identificó el empleo de 12 antibióticos en pacientes con diagnóstico de Covid-19, los cuales fueron: Ceftriaxona (CRO), Levofloxacina (LVX), Colistina (COL), Linezolid (LNZ), Voriconazol (VCZ), Amikacina (AMK), Piperacilina + Tazobactam (TZP), Imipenem (IPM), Vancomicina (VAN), Ampicilina + Sulbactam (SAM), Tigeciclina (TGC) y Meropenem (MEM). En este caso, los medicamentos empleados con mayor frecuencia refieren a la TZP y MEM con el 42.4%, seguido del 27.3% que corresponde a la LNZ y VAN; y, del 24.2% que alude a la CRO, LVX, COL.

Objetivo 3: Reconocer la eficacia, seguridad y efectos adversos de los antibióticos empleados en la unidad de cuidados intensivos del HGM en pacientes con diagnóstico Covid-19.

Conforme la revisión documental se determina que todos los medicamentos empleados en la UCI del HGM presentan una actividad de amplio espectro contra los organismos anaerobios, grampositivos y gramnegativos. En temas de

seguridad, se destaca la existencia de 8 categorías de reacciones adversas siendo los trastornos generales y alteraciones en el lugar (100%), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (75%) y trastornos gastrointestinales (58.3%) los más destacados. Es fundamental reconocer que todos los medicamentos producen trastornos generales, destacando la pirexia a nivel general, escalofríos (CRO, LVX, AMK, TZP, IPM, VAN, SAM, MEM) y la presencia de un medicamento eficaz (COL, LNZ, VCZ, TZP, IPM, VAN, TGC, MEM).

RECOMENDACIONES

- Ejecutar nuevas investigaciones vinculadas con la determinación de las causas o factores de diagnóstico acerca de la presencia de infecciones o la razón de prescribir antimicrobianos en pacientes que presentan diagnóstico de Covid-19.
- Realizar estudios epidemiológicos dentro de la UCI del HGM centrados en el reconocimiento de los efectos adversos que se han generado en los pacientes con diagnóstico de Covid-19, con respecto a los 12 antibióticos identificados en la presente investigación.
- Desarrollar instrumentos que permitan gestionar un proceso de control y vigilancia farmacéutica acerca de las reacciones adversas que generen los 12 antibióticos determinados en pacientes con diagnóstico de Covid-19.
- Desarrollar programas de capacitación enfocados en los protocolos de farmacovigilancia que el personal de salud debe aplicar al momento de reconocer una reacción adversa por los medicamentos determinados.

ANEXOS

ANEXO II.- FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN



Universidad de
Guayaquil
Sumo a la Excelencia



ANEXO II.- FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA: MAESTRÍA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN

Nombre de la propuesta de trabajo de la titulación:	Evaluación Del Uso De Antibióticos En Unidad De Cuidados Intensivos Del HGM En Pacientes Con Diagnóstico Covid-19.		
Nombre del estudiante (s):	MARÍA FERNANDA RAMÓN MOROCHO		
Programa:	MAESTRÍA EN FARMACIA MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA		
Línea de Investigación:	FARMACOVIGILANCIA		
Fecha de presentación de la propuesta de trabajo de Titulación:	07 DE MAYO DEL 2020	Fecha de evaluación de la propuesta de trabajo de Titulación:	07 DE MAYO DEL 2021

ASPECTO A CONSIDERAR	CUMPLIMIENTO		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Título de la propuesta de trabajo de Titulación:	X		
Línea de Investigación:	X		
Objetivo de la Investigación:	X		
Modalidad de Titulación:	X		

X

APROBADO

APROBADO CON OBSERVACIONES

NO APROBADO

Director de Trabajo de Titulación:	Dra. Maria Elena Jiménez H. MSc
------------------------------------	---------------------------------



**MARIA ELENA
JIMENEZ
HEINERT**

Presidente del Comité Académico



**FRELLA SORAYA
GARCIA LARRETA**

Miembro del Comité Académico



**MARIA DEL CARMEN
VILLACRES
CEVALLOS**

Miembro del Comité Académico

Anexo 1. Medicamentos esenciales en el manejo de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con diagnóstico confirmado o sospecha de Covid-19

Medicamento	Forma farmacéutica y concentración
Medicamentos para la fiebre	
Paracetamol	Inyección: ampolla de 10 mg/ml en 10 ml o vial 50-100 ml
Gases medicinales	
Oxígeno	Inhalación. Para uso en el manejo de hipoxemia.
Medicamentos para analgesia	
Morfina	Inyección: ampolla de 10 mg (sulfato o clorhidrato) en 1- ml.
Fentanilo	Inyectable ampolla de 50ug/ml in 5-ml
Medicamentos para sedación	
Propofol	Inyección: ampolla de 10 mg/ ml en 20 ml.
Midazolam	Inyección: 1mg/ml y 5mg/ml.
Lorazepam	Formulación parenteral: ampolla de 2 mg/ ml en - ml; ampolla de 4 mg/ ml en 1- ml.
Haloperidol	Inyección: ampolla de 5 mg en 1- ml.
Relajantes musculares	
Atracurio*	Inyección: ampolla de 10 mg/ mL (besilato) en 5 ml *Vecuronio Polvo para inyección: 10 mg (bromuro) en vial., como opción de acuerdo a la disponibilidad local
Succinilcolina	Inyección: ampolla de 50 mg (cloruro)/ ml en 2- ml
Adyuvantes para la sedación	
Atropina	Inyección: ampolla de 1 mg (sulfato) en 1- ml.
Antimicrobianos (No relacionados directamente con tratamiento de COVID-19. Adjuntos para referencia. Ver nota sobre uso según guías locales)	
Amoxicilina + ácido clavulánico*	Polvo para inyección: 500 mg (sódica) + 100 mg (como sal de potasio); 1000 mg (sódica) + 200 mg (como sal de potasio) en vial. *Ampicilina sulbactam 1.5g (ampicilina 1g/sulbactam 0.5g) 3g (ampicilina 2g/sulbactam 1g) como alternativa de acuerdo a la disponibilidad local.
Azitromicina	Polvo para inyección: 500 mg en vial Alternativa: Claritromicina. Polvo para inyección: 500 mg en vial.
Ceftriaxona	Polvo para inyección: 250 mg; 500 mg; 1g en vial
Ceftazidima	Polvo para inyección: 250 mg o 1 g (como pentahidrato) en vial
Vancomicina	Polvo para inyección: 250 mg (como clorhidrato) en vial.

Meropenem*	Polvo para inyección: 500 mg (como trihidrato); 1 g (como trihidrato) en vial Opcionalmente: Imipenem+ cilastatina 250mg/250mg, 500mg/500mg, como alternativas a la disponibilidad local.
Amikacina	Inyección: 250 mg (como sulfato) /ml en vial de 2- ml
Piperacilina + tazobactam	Polvo para inyección: 2 g (como sal sódica) + 250 mg (como sal sódica); 4 g (como sal sódica) + 500 mg (como sal sódica) en vial
Anfotericina B	Polvo para inyección: 50 mg en vial (como deoxicolato sódico o complejo liposomal).

Glucocorticoides (evidencias controversiales)

Hidrocortisona*	Polvo para inyección: 100 mg, 500 mg (como succinato sódico) en vial. *Metilprednisolona polvo para inyección 500mg como alternativa de acuerdo a la disponibilidad local.
-----------------	---

Medicamentos vasoactivos

Norepinefrina* (noradrenalina)	Inyección: ampolla de 1 mg /ml en 4-ml *Como primera elección
Epinefrina* (adrenalina)	Inyección: ampolla de 1 mg (como clorhidrato o tartrato) en 1- ml. Inyección: ampolla de 100 microgramos/ ml (como tartrato o clorhidrato) en 10- ml Primera en niños *Solución inyectable de Vasopresina 20 units/ml como alternativa de acuerdo a disponibilidad local
Dobutamina	Inyección: ampolla de 5, 10, 25, 50 & 100 mg (como clorhidrato) en 20ml.

Expansores de volumen (cristaloides)

Solución salina normal	Solución inyectable: 0.9% isotónica (equivalente a Na ⁺ 154 mmol/L, Cl ⁻ 154 mmol/L).
Lactato de Ringer	Ringer con lactato de sodio, solución compuesta. Inyectable

Medicamentos para coinfección con virus de influenza

Oseltamivir*	Cápsula: 30 mg; 45 mg; 75 mg (como fosfato). Polvo oral: 12 mg/ ml. * Enfermedad severa debido a coinfección sospechada o confirmada con virus de influenza en pacientes críticos hospitalizados
--------------	--

Anticoagulantes

Enoxaparina	Inyección: ampolla o jeringa prellenada 20 mg/0.2 mL; 40 mg/0.4 ml; 60 mg/0.6 ml; 80 mg/0.8 ml; 100 mg/1 ml; 120 mg/0.8 ml; 150 mg/1 ml *Alternativas limitadas a nadroparina y dalteparina
Heparina sódica	Inyección: ampolla de 1000 IU/ ml; 5000 IU/ ml en 1- ml.
Antiácidos	
Ranitidina	Inyección: ampolla de 25 mg/ ml (como clorhidrato) en 2- ml.
Omeprazol	Polvo para inyección: 40 mg en vial
Antieméticos	
Metocloprami da	Inyección: ampolla de 5 mg (clorhidrato)/ ml en 2-ml
Ondansetrón	Inyección: 2 mg/ ml en ampolla de 2- mL (como clorhidrato).
Antisépticos y desinfectantes	
Clorhexidina	Solución: 5% (digluconato).
Alcohol para las manos	Solución: que contenga alcohol isopropílico (isopropanol) 75% u 80% etanol, volumen/volumen
Yodopovidon a	Solución: 10% (equivalente al 1% de yodo disponible).
Broncodilatadores	
Salbutamol	Inhalación (aerosol): 100 microgramos (como sulfato) por dosis. Inyección: ampolla de 50 microgramos (como sulfato) / ml en 5- ml.
Bromuro de ipratropio	Inhalación (aerosol): 20 microgramos/dosis.

Anexo 2. Evidencias de investigación realizada

ANTIBIOTICOS USADOS EN UCI ENERO 2021															EGRESO
TEM	NOMBRE	SEXO	HIPERTENSO	DIABETICO	EDAD	CEFTRIAXONA	LEVOFLOXACINA	COLISTINA	LINEZOLID	VORICONAZOL	AMIKACINA	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	IMEPENE M	VANCOMICINA	
1	10638196	M	X	X	63	1000 MG BID	500 MG QD.	100 MG IV TID.	600 MG IV BID	NO REFIERE	1GR IV QD	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	FALLECIDO
2	10831363	F	NO REFIERE	NO REFIERE	55	1000 MG BID	500 MG QD.	NO REFIERE	600 MG IV BID	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	FALLECIDO
3	103E+08	F	NO REFIERE	X	56	1000 MG BID	750 MG QD.	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	4.5 G. QUID	NO REFIERE	NO REFIERE	VIVO ALTA MEDICA
4	10533903	M	X	NO REFIERE	63	1000 MG BID	NO REFIERE	NO REFIERE	600 MG IV BID	NO REFIERE	NO REFIERE	4.5 G. QUID	500 MG IV QUID	NO REFIERE	VIVO ALTA MEDICA
5	10831308	M	NO REFIERE	NO REFIERE	55	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	4.5 G. QUID	NO REFIERE	NO REFIERE	VIVO ALTA MEDICA
6	10884230	F	NO REFIERE	NO REFIERE	63	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	1GR IV QD	4.5 G. QUID	NO REFIERE	1GR IV BID	FALLECIDO
7	520145	M	NO REFIERE	NO REFIERE	47	1000 MG BID	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	500 MG BID	4.5 G. QUID	NO REFIERE	1GR IV TID	VIVO ALTA MEDICA
8	10749183	M	NO REFIERE	NO REFIERE	66	NO REFIERE	NO REFIERE	100 MG IV BID	600 MG IV BID	200 MG BID	500 MG QD	4.5 G. QUID	NO REFIERE	NO REFIERE	2G BID
9	10736811	F	NO REFIERE	NO REFIERE	62	NO REFIERE	500 MG QD.	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	4.5 G. QUID	NO REFIERE	1GR IV TID	VIVO ALTA MEDICA
10	10522854	M	X	NO REFIERE	66	NO REFIERE	NO REFIERE	100 MG IV TID.	600 MG IV BID	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	1GR IV BID	FALLECIDO
11	10749183	F	NO REFIERE	NO REFIERE	65	NO REFIERE	NO REFIERE	100 MG IV TID.	NO REFIERE	200 MG BID	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	VIVO ALTA MEDICA
12	10736811	F	NO REFIERE	NO REFIERE	62	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	FALLECIDO
13	10763508	F	X	NO REFIERE	66	NO REFIERE	NO REFIERE	100 MG IV TID.	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	1GR IV BID	VIVO ALTA MEDICA
14	10538863	M	NO REFIERE	NO REFIERE	48	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	1GR IV BID	VIVO ALTA MEDICA
15	10772055	M	NO REFIERE	NO REFIERE	64	NO REFIERE	NO REFIERE	800 MG IV BID	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	VIVO ALTA MEDICA
16	10739020	M	NO REFIERE	NO REFIERE	62	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	NO REFIERE	VIVO ALTA MEDICA
17			NO REFIERE	NO REFIERE											
ANTIBIOTICOS USADOS EN UCI NOVIEMBRE 2020															EGRESO
EM	NOMBRE	SEXO	HIPERTENSO	DIABETICO	EDAD	CEFTRIAXONA	LEVOFLOXACINA	COLISTINA	LINEZOLID	ORICONAZOL	AMIKACINA	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	IMEPENE M	VANCOMICINA	
1	10831471	F	NO REFIERE	NO REFIERE	56		LEVOFLOXACINA 750 MG					PIPERACILINA + TAZOBACTAM	NO REFIERE	NO REFIERE	ALTA MEDICA
2	10816315	F	NO REFIERE	NO REFIERE	27							PIPERACILINA + TAZOBACTAM	NO REFIERE	NO REFIERE	ALTA MEDICA
3	10544306	M	X	NO REFIERE	70		LEVOFLOXACINA				AMIKACINA 500 MG IV	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	IMEPENE M 500 MG IV	VANCOMICINA 1G IV CADA 12	ALTA MEDICA
4	10738893	F	NO REFIERE	NO REFIERE	89	CEFTRIAXONA 1GR IV						PIPERACILINA + TAZOBACTAM	NO REFIERE	NO REFIERE	FALLECIDO
5	10521163	M	X	NO REFIERE	50				LINEZOLID 800MG IV			PIPERACILINA + TAZOBACTAM	NO REFIERE	NO REFIERE	FALLECIDO
6	10615054	M	X	NO REFIERE	71				LINEZOLID 600 MG IV						FALLECIDO

RAM de Ceftriaxona	Frecuencia	%
1 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	88556	39,3%
2 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	24898	11,1%
3 Trastornos gastrointestinales	23011	10,2%
4 Trastornos del sistema inmunológico	16586	7,4%
5 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	15935	7,1%
6 Trastornos del sistema nervioso	10375	4,6%
7 Trastornos vasculares	7307	3,2%
8 Investigaciones	6398	2,8%
9 Trastornos cardíacos	6307	2,8%
10 Trastornos de la sangre y del sistema linfático	5259	2,3%
11 Infecciones e infestaciones (4479)	4479	2,0%
12 Trastornos oculares (3718)	3718	1,7%
13 Trastornos hepatobiliares (3178)	3178	1,4%
14 Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (1888)	1888	0,8%
15 Trastornos psiquiátricos (1873)	1873	0,8%
16 Trastornos renales y urinarios (1680)	1680	0,7%
17 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (1436)	1436	0,6%
18 Trastornos del metabolismo y de la nutrición (866)	866	0,4%
19 Trastornos del oído y del laberinto (609)	609	0,3%
20 Embarazo, puerperio y afecciones perinatales (203)	203	0,1%
21 Trastornos del aparato reproductor y de la mama (201)	201	0,1%
22 Procedimientos médicos y quirúrgicos (154)	154	0,1%
23 Problemas con el producto (92)	92	0,0%
24 Trastornos congénitos, familiares y genéticos (83)	83	0,0%
25 Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) (82)	82	0,0%
26 Circunstancias sociales (31)	31	0,0%
27 Trastornos endocrinos (24)	24	0,0%
Total	225229	100,0%

BIBLIOGRAFÍA

1. Mojica R, Morales M. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. Semergen. 2020; 46: p. 65–77.
2. Organización Panamericana de la Salud. La OMS declara que el nuevo brote de coronavirus es una emergencia de salud pública de importancia internacional. [Online].; 2020. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15706:statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-2005-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-2019-ncov&Itemid=1926&lang=es#:~:text=G.
3. Organización Panamericana de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. [Online].; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
4. Palacios M, Santos E, Velásquez M, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Revista Clínica Española. 2021; 221(1): p. 55-61.
5. Pawar M. The Global Impact of and Responses to the COVID-19 Pandemic. The International Journal of Community and Social Development. 2020; 2(2): p. 111-120.
6. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19. [Online].; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
7. Mayo Clinic. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). [Online].; 2021. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/diagnosis-treatment/drc-20479976>.

8. Sieswerda E, De Boer M, Bonten M, Boersma W, Jonkers R, Aleva R, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;; p. 1-27.
9. Nadal M, Cols M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021; 28(1): p. 40-56.
10. Organización Mundial de la Salud. Medidas decisivas de preparación, disposición a la. [Online].; 2020 [cited 2021 Junio 4. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336884/WHO-COVID-19-Community_Actions-2020.5-spa.pdf.
11. Marshall S. "El Covid-19 llegó para quedarse y a futuro nos enfrentaremos a nuevas variantes". [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 4. Available from: <http://www.pucv.cl/uuaa/instituto-de-biologia/noticias/el-covid-19-llego-para-quedarse-y-a-futuro-nos-enfrentaremos-a-nuevas>.
12. Aguilera Y, Díaz Y, Abilio L, González O, Lovelle O, Sánchez M. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2020; 49(3): p. 1-14.
13. González A, Escudero P, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez V, García A. Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019. *Medicina Intensiva*. 2020; 44(6): p. 351-362.
14. Chiara C, Saavedra M. Control de antibióticos en tiempos de COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020; 20(4): p. 761-762.
15. AEMPS. Resistencia bacteriana y COVID-19: recomendaciones del PRAN para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia. [Online].; 2020. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/resistencia-bacteriana-y-covid-19-recomendaciones-del-pran-para-el-uso-prudente-de-los-antibioticos-durante-la-pandemia/>.
16. El Hospital. Automedicación para covid-19 genera nuevos retos en la resistencia antimicrobiana. [Online].; 2020. Available from:

- <https://www.elhospital.com/temas/Automedicacion-para-COVID-19-genera-nuevos-retos-en-la-resistencia-antimicrobiana+133642>.
17. DiarioFarma. Uso racional de antibióticos en pacientes Covid-19, clave para prevenir el desarrollo de resistencias. [Online].; 2020. Available from: <https://www.diariofarma.com/2020/05/28/el-uso-racional-de-antibioticos-en-pacientes-covid-19-clave-para-prevenir-el-desarrollo-de-resistencias>.
 18. Palacios G, De la Garza M, Briones E, Carmona S, García R, Islas L, et al. Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey. Cirugía y Cirujanos. 2017; 85(6): p. 459-470.
 19. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos. [Online].; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>.
 20. Mercado J, Taborda J, García E, Carreto L, Maldonado B, García E, et al. Tratamiento para COVID-19. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica. 2020; 33: p. 42-51.
 21. Ministerio de Sanidad de España. Información Científica-Técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. [Online].; 2021. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>.
 22. Fundación BBVA. ¿Qué es el Coronavirus SARS-CoV-2? [Online].; 2021. Available from: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/covid-19/definicion>.
 23. Adnan M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research. 2020; 24(9393): p. 91-98.
 24. Aguilar N, Hernández A, Ibanes C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica. 2020; 33(3): p. 143-148.

25. Rauf A, Abu T, Olatunde A, Khalil A, Alhumaydhi F, Tufail T, et al. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(21): p. 1-38.
26. Alvarado I, Bandera J, Carreto L, Pavón G, Alejandre A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. 2020; 33(1): p. 5-9.
27. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology - Journal*. 2020; 215: p. 1-16.
28. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID 19: implications for IPC precaution recommendations. [Online].; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331601>.
29. Organización Mundial de la Salud. Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones. [Online].; 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333390/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-spa.pdf.
30. CDC. Cómo se propaga el COVID-19. [Online].; 2020. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>.
31. CDC. Si tiene mascotas. [Online].; 2021. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/pets.html>.
32. Healthline. Everything You Should Know About the 2019 Coronavirus and COVID-19. [Online].; 2021. Available from: <https://www.healthline.com/health/coronavirus-covid-19>.
33. Organización Panamericana de la Salud. Afiche - Síntomas COVID-19. [Online].; 2020. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/afiche-sintomas-covid-19>.

34. Mayo Clinic. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). [Online].; 2020. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963>.
35. Gesesew H, Koye D, Fetene D, Woldegiorgis M, Kinfu Y, Geleto A, et al. Risk factors for COVID-19 infection, disease severity and related deaths in Africa: a systematic review. *BMJ Open*. 2021; 11(2): p. 1-10.
36. Wolff D, Nee S, Hickey N, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2020;; p. 1-14.
37. Lee K, Kim J, Hong S, Seong D, Choi Y, Ahn Y, et al. Risk factors of COVID-19 mortality: a systematic review of current literature and lessons from recent retracted articles. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24(24): p. 13089-13097.
38. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Clinical Section: Meta-Analysis*. 2021;; p. 1-12.
39. MedTech Europe. What types of diagnostic tests exist to detect COVID-19? [Online].; 2020. Available from: <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2020/04/MedTechEurope-IVD-covid19tests-Updated-July2020.pdf>.
40. Mayo Clinic. Pruebas de diagnóstico para COVID-19. [Online].; 2021. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/covid-19-diagnostic-test/about/pac-20488900>.
41. Organización Mundial de la Salud. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos. [Online].; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330861/9789240001237-spa.pdf>.
42. Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2. [Online].; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf>.

43. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Biblioteca Virtual en Salud. 2020; 24(3): p. 183-205.
44. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, Mehta A, Zingman B, Kalil A, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. The New England Journal of Medicine. 2020; 383: p. 1813-1826.
45. Dorati C, Mordujovich P, Marín G, Buschiazzi H. Remdesivir para el tratamiento de infección por COVID-19 Informe de Revisión Rápida. Centro Universitario de Farmacología. 2020;; p. 1-16.
46. Organización Mundial de la Salud. Corticosteroides para el tratamiento de la Covid-19. [Online].; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf>.
47. Díaz E, Amézaga R, Vidal P, Escapa M, Suberviola B, Serrano A, et al. 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. 2021; 45(2): p. 104-121.
48. Ministerio de Salud Pública. Consenso multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de Covid-19. [Online].; 2020. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/08/Consenso-Multidisciplinario-informado-en-la-evidencia-sobre-el-tratamiento-de-Covid-19-V9_11_08_2020_compressed.pdf.
49. Organización Panamericana de la Salud. Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de Covid-19. [Online].; 2020. Available from: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&alias=2281-lme-uci-covid-19-final-25-marzo&category_slug=covid-19&Itemid=688.
50. Berghezán A, Suárez M. Tratamientos potenciales para Covid-19 (infección por SARS-CoV2). AEPAP. 2020;; p. 1-25.

51. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Online].; 2021. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53381/EpiUpdate11March2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
52. Ministerio de Salud Pública. Boletín N°196 Publicación:12/09/2020. [Online].; 2020. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/Boletin-196_Nacional_MSP.pdf.
53. Ministerio de Salud Pública. Situación nacional por Covid-19. [Online].; 2021. Available from: <https://www.gestionderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2021/04/INFOGRAFIA-NACIONALCOVID19-COE-NACIONAL-08h00-21042021.pdf>.
54. Singh P, Verma N, Kumar P, Nagu P. Review on a potential of antibiotics. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2017; 8(5): p. 35-40.
55. San Francisco Health Plan. ¿Qué son los Antibióticos? [Online].; 2021. Available from: http://www.sfhph.org/files/member_materials/health_education/fact_sheets/antibiotics_ESA.pdf.
56. Bado I, Cordeiro N, García V, Robino L, Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 4. Available from: <http://higiene1.higiene.edu.uy/DBYV/Principales%20grupos%20de%20antibi%F3ticos.pdf>.
57. Brenner G, Stevens C. Farmacología Básica España: Elsevier Health Sciences; 2019.
58. Serrano C, Gutiérrez R. Manual de microbiología Chile: Ediciones UC; 2018.
59. Page C, Battista E. Lo Esencial En Farmacología: Curso Crash España: Elsevier Health Sciences; 2018.
60. Maqueda M, Pérez E. Seguridad del paciente en la administración de antibióticos: evaluación del riesgo. Revista de Calidad Asistencial. 2017; 32(3): p. 178-186.

61. Lynch S. Eficacia y seguridad del fármaco. [Online].; 2019. Available from: [https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/conceptos-farmacoterap%C3%A9uticos/eficacia-y-seguridad-del-f%C3%A1rmaco](https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/conceptos-farmacoterap%C3%A9uticos/eficacia-y-seguridad-del-f%C3%A1rmaco).
62. The University of Tennessee Medical Center. Antibióticos: ¿Cuándo son eficaces? [Online].; 2021. Available from: <https://www.utmedicalcenter.org/es/antibiotics-when-are-they-effective/#:~:text=Los%20antibi%C3%B3ticos%20s%C3%B3lo%20son%20eficaces,y%20tratar%20una%20infecci%C3%B3n%20bacteriana>.
63. Noor R, Muntaka S, Murshed T, Rahaman M. Effectiveness of Antibiotics: Anti-Bacterial Activity or Microbial Drug Resistance? Bangladesh Journal of Microbiology. 2019; 36(2): p. 111-114.
64. MedlinePlus. Equipo de protección personal. [Online].; 2020. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000447.htm>.
65. MedlinePlus. Asintomático. [Online].; 2021. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002217.htm>.
66. Instituto Nacional del Cáncer. Sintomático. [Online].; 2021. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sintomatico>.
67. MedlinePlus. Sintomático(a). [Online].; 2021. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002293.htm>.
68. Lungevity. Glosario de COVID-19. [Online].; 2021. Available from: <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/covid-19-and-lung-cancer/informaci%C3%B3n-sobre-coronavirus-en-espa%C3%B1ol/glosario>.
69. Pulido S. ¿Cuál es la diferencia entre brote, epidemia y pandemia? [Online].; 2020. Available from: <https://gacetamedica.com/investigacion/cual-es-la-diferencia-entre-brote-epidemia-y-pandemia/>.

70. Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es una pandemia? [Online].; 2010. Available from: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/es/.
71. Artigas M, Flores J. Glosario del coronavirus: todos los términos que rodean al Covid-19. [Online].; 2020. Available from: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/glosario-coronavirus-listado-todos-terminos-que-rodean-covid-19_15314.
72. CDC. Distanciamiento social. [Online].; 2021. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>.
73. MedlinePlus. Antibióticos. [Online].; 2021. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/antibiotics.html>.
74. PlenaInclusión. Glosario del coronavirus. [Online].; 2020. Available from: https://www.plenainclusion.org/sites/default/files/plena_inclusion_glosario_del_coronavirus_en_lectura_facil.pdf.
75. National Human Genome Research Institute. Anticuerpo. [Online].; 2021. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Anticuerpo>.
76. Asamblea Nacional Consituyente. Constitución de la República del Ecuador. [Online].; 2008. Available from: <https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/es/ec/ec030es.pdf>.
77. Asamblea Nacional Constituyente. Ley Orgánica de Salud. [Online].; 2015. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/LEY-ORG%C3%81NICA-DE-SALUD4.pdf>.
78. Asamblea Nacional Constituyente. Reglamento de la Ley Orgánica de Salud. [Online].; 2012. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/09/Reglamento-a-la-Ley-Org%C3%A1nica-de-Salud.pdf>.
79. Ministerio de Salud Pública. Lineamientos operativos de respuesta frente a coronavirus Covid-19. [Online].; 2020. Available from:

- https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/03/lineamiento-operativo-coronavirus-FINAL_02-2020.pdf.
80. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Unidades médicas IESS. [Online].; 2021. Available from: https://www.iess.gob.ec/documents/14227/55356/Pensionados_Unidades+medicas.pdf.
81. Makiber. Hospital General de Machala. [Online].; 2021. Available from: https://www.makiber.com/wp-content/uploads/2018/10/Ficha_Machala.pdf.
82. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Resolución No. C.D. 546. [Online].; 2021. Available from: <https://www.iess.gob.ec/documents/10162/33703/C.D.+546>.
83. Revista Edición Médica. El IESS cuenta con el primer hospital verde en Machala. [Online].; 2019. Available from: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/el-iess-cuenta-con-el-primer-hospital-verde-en-machala-95037>.
84. Ñaupas H, Valdivia M, Palacios J, Romero H. Metodología de la Investigación cuantitativa cualitativa y redacción de la tesis México: Ediciones de la U; 2019.
85. Soliz D. Cómo Hacer Un Perfil Proyecto De Investigación Científica Bloomington: Palibrio; 2019.
86. Vizcaíno G. Medicina basada en la evidencia y análisis de diseños de investigación clínica Colombia: Editorial Corporación Universitaria Remington; 2020.
87. Rosendo V. Investigación de mercados: Aplicación al marketing estratégico empresarial Madrid: ESIC Editorial; 2018.
88. Pereyra L. Metodología de la investigación México: Klik; 2020.
89. Villaverde S, Monfort A, Merino M. Investigación de mercados en entornos digitales y convencionales: Una visión integradora España: ESIC Editorial; 2020.

90. Zeng L, Choonara I, Zhang L, Xue S, Chen Z, He M. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2017 Junio; 7: p. 1-4. Disponible en: [10.1136/bmjopen-2017-016273](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016273).
91. Chaudhary M, Ayub S, Mir M. Comparative efficacy and safety analysis of CSE-1034: An open labeled phase III study in community acquired pneumonia *Journal of Infection and Public Health*. 2018 Septiembre-octubre; 11(5): p. 691-697. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.006>.
92. Chang S, Lee H, Tang H. The efficacy and safety of nemonoxacin compared with levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infection and Drug Resistance*. 2018 Diciembre; 2019(12): p. 433-438. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S193233>.
93. Liu Y, Zhang Y, Wu J, Zhu D, Sun S, Zhao L, et al. A randomized, double-blind, multicenter Phase II study comparing the efficacy and safety of oral nemonoxacin with oral levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017 Diciembre; 50(6): p. 811-820. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.09.005>.
94. Ngamprasertchai T, Boonyasiri A, Charoenpong L, Nimitvilai S, Lorchirachoonkul N, Wattanamongkonsil L, et al. Effectiveness and safety of polymyxin B for the treatment of infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacteria in Thailand. *Infection and Drug Resistance*. 2018 Agosto; 11: p. 1219-1224. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S169939>.
95. Lyu C, Zhang Y, Liu X, Wu J, Zhang J. Clinical efficacy and safety of polymyxins based versus non-polymyxins based therapies in the infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2020 Abril;(296): p. 1-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05026-2>.

96. Bellos I, Pergialiotis V, Fountzas M, Kontzoglou K, Daskalakis G, Perrea D. Efficacy and safety of colistin loading dose: A meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Marzo; 75(7): p. 1689–1698. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa064>.
97. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2021 Marzo; 24: p. 136-147. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.021>.
98. Rivas R, Barrera M, González L, Domínguez V, Sánchez R, Romero M. Efectividad y uso del linezolid en planta de hospitalización. *Farmacia Hospitalaria*. 2011 Noviembre-diciembre; 35(6): p. 322-325. Disponible en: [10.1016/j.farma.2011.04.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.04.001).
99. Li Y, Xu W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2018 Febrero; 38(1): p. 1-15. Disponible en: [10.1042/BSR20171125](https://doi.org/10.1042/BSR20171125).
100. Moran G, De Anda C, Das A, Green S, Mehra P, Prokocimer P. Efficacy and Safety of Tedizolid and Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections in Injection Drug Users: Analysis of Two Clinical Trials. *Infectious Diseases and Therapy*. 2018 Diciembre; 7(4): p. 509–522. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40121-018-0211-4>.
101. Lv X, Alder J, Li L, O’Riordan W, Rybak M, Ye H, et al. Efficacy and Safety of Tedizolid Phosphate versus Linezolid in a Randomized Phase 3 Trial in Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019 Junio; 63(7): p. 1-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.02252-18>.
102. Rosanova M, Bes D, Serrano P, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of voriconazole in immunocompromised patients: systematic review and

- meta-analysis. *Infectious Diseases*. 2017 Diciembre; 50(7): p. 1-6. Disponible en: 10.1080/23744235.2017.1418531.
103. Sara B, Cea C, González A, Latorre A, Maroñas O, Barbeito G, et al. An Observational Study of the Efficacy and Safety of Voriconazole in a Real-Life Clinical Setting. *Journal of Chemotherapy*. 2019; 31(1): p. 49-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1524085>.
 104. Valle J, Renedo B, Benítez M, Díaz C, Vima J, Mendoza N, et al. Voriconazole Use in Children: Therapeutic Drug Monitoring and Control of Inflammation as Key Points for Optimal Treatment. *Journal of Fungi*. 2021 Junio; 7(456): p. 1-17. Disponible en: 10.3390/jof7060456.
 105. Universidad Nacional Autónoma de México. Amikacina. [Online].; 2021 [cited 2021 Agosto 5. Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Amikacina.htm.
 106. Aznar M, Marras T, Elshal A, Mehrabi M, Brode S. Safety and effectiveness of low-dose amikacin in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease treated in Toronto, Canada. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2019 Junio; 20(37): p. 1-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0302-1>.
 107. Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, et al. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC Infectious Diseases*. 2017 Agosto; 17(558): p. 1-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2665-5>.
 108. Machado J, Gaviria A, Machado M. Results of the effectiveness of two piperacillin–tazobactam molecules in the real world. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018 Noviembre; 76: p. 91-96. Disponible en: 10.1016/j.ijid.2018.09.011.
 109. Rosanova M, Bes D, Sberna N, Herrera E, Lede R. Efficacy and Safety of Piperacillin-Tazobactam: Systematic Review. *Journal of Infectious*

- Diseases & Travel Medicine. 2021 Febrero;; p. 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.23880/jidtm-16000146>.
110. Sahra S, Jahangir A, Hamadi R, Jahangir A, Glaser A. Clinical and Microbiologic Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam in Complicated Infections: A Meta-analysis. *Infection and Chemotherapy*. 2021 Junio; 53(2): p. 271-283. Disponible en: 10.3947/IC.2021.0051.
 111. Kohno S, Bando H, Yoneyama F, Kikukawa H, Kawahara K, Shirakawa M, et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection: A multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021 Febrero; 27(2): p. 262-270. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.032>.
 112. Campanella T, Gallagher J. A Clinical Review and Critical Evaluation of Imipenem-Relebactam: Evidence to Date. *Infection and Drug Resistance*. 2020 Noviembre; 12: p. 4297-4308. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S224228>.
 113. Mei H, Wang J, Che H, Wang R, Cai Y. The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose. *Medicine*. 2019 Octubre; 98(43): p. 1-15. Disponible en: 10.1097/MD.00000000000017639.
 114. Alonso M, Mejías M, Herrera L, Goycochea W, Gil M. Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Vancomycin in Children: A Systematic Review. *Antibiotics*. 2021 Julio; 10(912): p. 1-15. Disponible en: 10.3390/antibiotics10080912.
 115. Pfizer. (Sulbactam/Ampicilina). [Online].; 2021 [cited 2021 Agosto 5. Available from: <https://www.pfizerpro.com.pe/sites/pfizerpro.com.pe/files/q10033741/f/201605/Unasyn-peru-polvo.pdf>.
 116. Lasko M, Serrano O, Nicolau D, Kuti J. 1317. Pharmacokinetics (PK) of Ampicillin-Sulbactam (SAM) during Orthotopic Liver Transplantation

- (OLT). *Open Forum Infectious Diseases*. 2020 Octubre; 7(1): p. 1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1499>.
117. Rodríguez A, Blanco A, Cartón J. Ampicillin/Sulbactam in Combination: A Review of its Use in the Treatment of Severe Bacterial Infections. *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*. 2010 Enero;; p. 1-13. Disponible en: 10.4137/CMRT.S53.
 118. Osorio J, Cataño J, Jiménez M, Cortés J, Martínez E, Arévalo L. Tigeciclina en infecciones intraabdominales complicadas. *Infectio*. 2017 Octubre-diciembre; 21(4): p. 234-242. Disponible en: <https://doi.org/10.22354/in.v21i4.686>.
 119. Wang J, Pan Y, Shen J, Xu Y. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2017 Abril; 16(24): p. 1-14. Disponible en: 10.1186/s12941-017-0199-8.
 120. Zhang Q, Chen H, Zhu C, Chen F, Sun S, Liang N, et al. Efficacy and safety of intrathecal meropenem and vancomycin in the treatment of postoperative intracranial infection in patients with severe traumatic brain injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019 Junio; 17(6): p. 4605–4609. Disponible en: 10.3892/etm.2019.7503.
 121. Wu Q, Lin X. Clinical efficacy and safety of meropenem in the treatment of severe neonatal bacterial infectious pneumonia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018; 11(11): p. 12037-12042. Disponible en: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:OD6ujtbZGPsJ:www.ijcem.com/files/ijcem0083621.pdf+&cd=2&hl=es&ct=clnk&gl=ec>.
 122. Garnica S, Aristizábal L, Alvarez C. Real-World Use of Generic Meropenem: Results of an Observational Study. *Antibiotics*. 2021 Enero; 10(62): p. 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010062>.

123. Bwire G. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? SN Comprehensive Clinical Medicine. 2020 Junio; p. 1-3. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs42399-020-00341-w>.
124. Peckham H, De Gruijter N, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn L, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. Nature Communications. 2020 Diciembre; 11(6317): p. 1-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>.
125. Ortiz E, Simbaña K, Gómez L, Diaz A, Barreto A, Moyano C, et al. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2021 Enero; 15(1): p. 1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008958>.
126. Garzon D, Romero D, Bonifaz M, Gaviria J, Mero D, Gunsha N, et al. Adapting for the COVID-19 pandemic in Ecuador, a characterization of hospital strategies and patients. PLoS ONE. 2021 Mayo; 16(5): p. 1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251295>.
127. Li H, Wang S, Zhong F, Bao W, Li Y, Liu L, et al. Age-Dependent Risks of Incidence and Mortality of COVID-19 in Hubei Province and Other Parts of China. Frontiers in Medicine. 2020 Abril; 7: p. 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00190>.
128. Tadic M, Cuspidi C. The influence of diabetes and hypertension on outcome in COVID-19 patients: Do we mix apples and oranges? Journal of Clinical Hypertension. 2021 Febrero; 23(2): p. 235-237. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jch.14145>.
129. Tascioglu D, Yalta K, Yetkin E. Hypertension and diabetes mellitus in patients with COVID 19: a viewpoint on mortality. Cardiovascular Endocrinology and Metabolism. 2020 Septiembre; 9(3): p. 108-109. Disponible en: [10.1097/XCE.0000000000000213](https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000213).
130. Donnelly J, Wang X, Iwashyna T, Prescott H. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large

- Multihospital System. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2021 Enero; 325(3): p. 304-306. Disponible en: 10.1001/jama.2020.21465.
131. Stingeni L, Francisci D, Bianchi L, Hansel K, Tramontana M, Di Candilo F, et al. Severe adverse drug reaction in SARS-CoV-2 infection: AGEP induced by ceftriaxone and confirmed by patch test. Contact Dermatitis. 2021 Abril;: p. 1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cod.13857>.
132. Ramírez E, Urroz M, Rodríguez A, González M, Martín A, Villán Y, et al. Incidence of Suspected Serious Adverse Drug Reactions in Corona Virus Disease-19 Patients Detected by a Pharmacovigilance Program by Laboratory Signals in a Tertiary Hospital in Spain: Cautionary Data. Frontiers in Pharmacology. 2020 Diciembre;: p. 1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602841>.
133. Cheng F, Li Q, Han Y, Shi C, Wu S, Xu Q, et al. Analysis of Influencing Factors and Pharmaceutical Care of Patients with COVID-19 in Fangcang Shelter Hospital. Infection and Drug Resistance. 2020 Septiembre; 13: p. 3443-3450. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S263961>.
134. Babar Z, Dodani S, Nasim A. Treatment outcome and adverse effects of colistin in adult patients with carbapenem-resistant gram-negative bacteremia from Pakistan. International Journal of Infectious Diseases. 2021 Mayo; 106: p. 171-175. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.004>.
135. Jaspard M, Butel N, El Helali N, Marigot D, Guillot H, Peytavin G, et al. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France. Emerging Infectious Diseases. 2020 Agosto; 26(8): p. 1-9. Disponible en: 10.3201/eid2608.191499.
136. Lai C, Yu W. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2021 Febrero; 54(1): p. 46-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004>.

137. Kang N, Jeon K, Kim H, Kwon O, Huh H, Lee N, et al. Outcomes of Inhaled Amikacin-Containing Multidrug Regimens for Mycobacterium abscessus Pulmonary Disease. *Chest*. 2021 Agosto; 160(2): p. 436-445. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.025>.
138. Lv J, Wu G, Zhang F, Su X. An unusual case of piperacillin-tazobactam-induced fever, eosinophilia, thrombocytopenia and liver damage. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2021;; p. 1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002575>.
139. Park K, Soukavong M, Kim J, Kwon K, Jin X, Lee J, et al. Signal Detection of Imipenem Compared to Other Drugs from Korea Adverse Event Reporting System Database. *Yonsei Medical Journal*. 2017 Mayo; 58(3): p. 564–569. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3349%2Fymj.2017.58.3.564>.
140. Patel S, Preuss C, Bernice F. Vancomycin. StatPearls Publishing. 2021 Enero;; p. 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>.
141. Peechakara B, Gupta M. Ampicillin/Sulbactam. StatPearls Publishing. 2021;; p. 1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526117/>.
142. Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine (United States)*. 2018 Septiembre; 97(38): p. 1-15. Disponible en: 10.1097/MD.00000000000012467.