

Uso de dextrometorfano como factor riesgo para inicio de oxigenoterapia en pacientes COVID-19 en Lima, Perú

Use of dextromethorphan as a risk factor for the onset of oxygen therapy in COVID-19 patients in Lima, Peru

Yeisson Rivero-Moreno¹, Andrea García-Nuñez², María Reynaga-Funes³, Olano Daga-Micheel⁴

RESUMEN

Introducción: Desde la identificación en diciembre del 2019 del SARS-CoV-2 los casos a nivel mundial ascienden a más de 600 millones con más de 6 millones de muertes. El dextrometorfano está indicado en el manejo de la tos seca, uno de los principales síntomas de COVID-19, pero no se conoce su efecto sobre la progresión de la enfermedad. **Objetivo:** Determinar si existe asociación entre el uso del dextrometorfano y el inicio de oxigenoterapia en pacientes con cuadros no severos de COVID-19. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, a través de la revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en un centro de salud de Lima entre septiembre y noviembre de 2020. Se identificaron los pacientes según el factor de exposición (uso de dextrometorfano) y posteriormente se determinó la frecuencia del desenlace estudiado (requerimiento de oxígeno). **Resultados:** Se incluyeron 134 pacientes en

cada grupo, en su mayoría mujeres (54,9%), mediana de edad 46 años; sin diferencias significativas en edad, sexo, o comorbilidades entre los grupos según exposición. El 3,7 % de los pacientes que recibieron dextrometorfano requirieron oxigenoterapia durante su hospitalización vs. el 2,2 % en pacientes que no recibieron el fármaco (OR: 1,69; IC 95 %: 0,34 – 7,23). **Conclusión:** No existe evidencia robusta que refleje la asociación entre el uso del dextrometorfano y la progresión de la COVID-19. Es recomendable un estudio de cohorte prospectiva para evaluar la existencia o no de un efecto.

Palabras clave: Dextrometorfano, COVID-19, oxigenoterapia.

SUMMARY

Introduction: Since the identification of SARS-CoV-2 in December 2019, global cases have exceeded 600 million, with over 6 million deaths. Dextromethorphan is indicated in the management of dry cough, one of the main symptoms of COVID-19, but its effect on the progression of the disease is not known. **Objective:** To determine whether there is an association between the use of dextromethorphan and the initiation of oxygen therapy in patients with non-severe cases of

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.1.9>

ORCID: 0000-0002-9077-1460¹

ORCID: 0000-0002-6586-522X²

ORCID: 0000-0001-6987-760X³

ORCID: 0000-0003-0146-4395⁴

¹Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

²Universidad de Oriente, Venezuela

³Universidad Privada Cayetano Heredia, Perú

⁴Departamento de Medicina Interna, CAAT Villa Panamericana, EsSalud, Perú

Recibido: 21 de diciembre 2023

Aceptado: 3 de febrero 2024

Correspondencia: Yeisson Jhonas Rivero Moreno. yeisson.rivero@unmsm.edu.pe Av Guardia Civil 861, Chorrillos, Lima, Perú.

COVID-19. Materials and Methods: *A retrospective cohort study reviewed the medical records of patients admitted to a health center in Lima between September and November 2020. Patients were identified based on the exposure factor (use of dextromethorphan), and the frequency of the studied outcome (requirement of oxygen) was subsequently determined. Results:* 134 patients were included in each group, predominantly women (54.9 %), with a median age of 46 years; no significant differences in age, sex, or comorbidities were observed between the exposure groups. 3.7 % of patients who received dextromethorphan required oxygen therapy during hospitalization compared to 2.2 % of patients who did not receive the drug (OR: 1.69; 95 % CI: 0.34 – 7.23). **Conclusion:** *There is no robust evidence reflecting an association between the use of dextromethorphan and the progression of COVID-19. A prospective cohort study is recommended to assess the existence or absence of an effect.*

Keywords: *Dextromethorphan, COVID-19, oxygen therapy.*

INTRODUCCIÓN

Desde la identificación en diciembre de 2019 de un nuevo coronavirus al que se denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) los casos a nivel mundial ascienden a más de 600 millones con más de 6 millones de muertes (1). Con un último repunte de casos en septiembre de 2022, en Perú a la fecha se han registrado más de 4 millones de casos con más de 220 mil muertes (2).

El dextrometorfano (DM) recibió la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) en 1958 para su uso como antitusígeno. El dextrometorfano es un supresor de la tos no adictivo, no narcótico y efectivo que funciona al elevar el umbral que activa la tos en el cerebro. Es un ingrediente activo seguro y efectivo que se encuentra en más de 100 productos de venta libre para la tos y el resfriado, durante los últimos 50 años (3). El dextrometorfano, está relacionado estructuralmente con los alcaloides opioides como la morfina, es el isómero óptico del éter metílico del levorfanol (un análogo de la codeína) que, a diferencia del isómero L, carece de propiedades analgésicas y de potencial de adicción, y no actúa sobre los receptores opioides

mu. Suprime el reflejo de la tos por acción directa sobre el centro tusígeno del bulbo raquídeo. Actúa sobre el núcleo del tracto solitario, donde las fibras aferentes vagales pulmonares hacen sinapsis en el sistema nervioso central. En este sitio del tronco encefálico actúa disminuyendo su excitabilidad y consecuente la respuesta refleja a los estímulos tusígenos (4).

La tos es uno de los principales síntomas de COVID-19 y, por lo tanto, se podría tratar con DM. En las guías para el manejo de la COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con respecto a los casos leves o moderados no mencionan directamente el uso de antitusígeno, solo recomiendan que a los pacientes con COVID-19 leve se les proporcione tratamiento sintomático (5). En las guías para el tratamiento de COVID-19 del *National Institute of Health* de Estados Unidos de América mencionan dentro del tratamiento sintomático el uso de antitusígeno de venta libre, sin mención directa al DM (6).

En Perú, en las recomendaciones para los cuidados paliativos de pacientes con COVID-19 del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud (IETSI) publicadas en agosto de 2020 mencionan el dextrometorfano como opción en el manejo de la tos (7). Asimismo en la versión 2 de la Guía de Práctica Clínica de EsSalud para el manejo de COVID-19 indican que en personas con COVID-19 leve o moderado se considera como buena práctica clínica el uso de Dextrometorfano (8). Una recomendación similar es brindada por parte de la Sociedad peruana de medicina interna, quienes incluyen el uso de dextrometorfano como opción junto a la codeína para el manejo sintomático de pacientes leves (9).

En el estudio realizado por Najafi y col., donde describieron el uso de medicación en más de 900 pacientes con COVID-19 ingresados en hospitales de Teherán, se reportó uso de dextrometorfano en 16 % de los pacientes, concluyendo que muchos medicamentos o terapias combinadas se utilizan sin evidencia de sus efectos terapéuticos durante las pandemias (10).

Actualmente las crecientes coberturas de vacunación y el uso de antivirales contra el SARS-CoV-2 en algunas regiones (principalmente en países desarrollados) ha

reducido significativamente el número de casos y la mortalidad por COVID-19. Si bien el 05 de mayo del 2023 la OMS puso fin de la COVID-19 como emergencia sanitaria internacional, se advirtió que esto no significaba que haya dejado de ser una amenaza para la salud mundial (11). Solo en los Estados Unidos se siguen reportando para la segunda semana de octubre del 2023 más de 16 mil nuevas hospitalizaciones semanalmente (12). Sin embargo, la mayoría de los casos son cuadros leves que se manejan ambulatoriamente y la atención de estos sigue basándose en el manejo de los síntomas. Por ello resulta fundamental conocer que intervenciones podrían mejorar su pronóstico o como las medidas usadas podrían influir negativamente en la evolución de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue determinar si existe asociación entre el uso de dextrometorfano en pacientes COVID-19 y la progresión de la enfermedad a casos severos que ameriten oxigenoterapia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio no experimental de tipo cohorte retrospectivo. Se identificaron los pacientes según el factor de exposición (uso de dextrometorfano) y posteriormente se determinó la frecuencia del desenlace estudiado (uso de oxigenoterapia). El grupo de expuestos fueron aquellos pacientes que recibieron dextrometorfano por 3 o más días con una dosis de, al menos, 90 mg al día (ejemplo 30 mg/10 mL, cada 8 horas). El grupo de los no expuestos fueron los pacientes que no recibieron el medicamento en ninguna ocasión durante su período de internamiento en el centro. El desenlace fue la necesidad de inicio de oxigenoterapia, a cualquier FiO_2 o flujo.

La población estuvo conformada por pacientes con casos no severos de COVID-19 ingresados entre 01 de septiembre al 30 de noviembre de 2020 a un centro de aislamiento en Lima, Perú. Los casos no severos incluyen tanto a pacientes con casos leves (paciente con síntomas pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o imágenes torácicas anormales) como a pacientes con casos moderados (paciente con enfermedad

de las vías respiratorias bajas determinado por clínica o imagenología y con saturación de oxígeno $\geq 94\%$), por tanto, aquellos que no ameritan oxigenoterapia (13).

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado para COVID-19 mediante las pruebas de *PCR* (reacción en cadena de la polimerasa) o Serología, que ingresaron con cuadros no severos de COVID-19 y con al menos 5 días de hospitalización. Se excluyeron aquellos pacientes con información incompleta en la historia clínica digital, embarazadas, con polifarmacia (uso regular de 5 o más medicamentos por 3 o más días), aparte del dextrometorfano, con 3 o más comorbilidades consideradas como factor de riesgo para la COVID-19, según la lista actualizada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, sigla en inglés) de octubre de 2021 (14) y pacientes que hayan egresado con retiro voluntario.

A través de un muestreo aleatorio, cada grupo estuvo conformado por 134 pacientes. Se usó la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* para evaluar normalidad. Se usó mediana y rangos intercuartílicos, así como proporciones para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Se recogieron datos sobre edad, sexo, comorbilidades, uso de medicamentos, días de aislamiento y requerimiento de oxígeno. Para comparar las características epidemiológicas según el estado de exposición, se usaron las pruebas *U* de Mann-Whitney y Chi-Cuadrado de homogeneidad. Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$. Se usó el Odds Ratio (OR) para establecer y medir la asociación entre factor de riesgo y desenlace, en vista de que la frecuencia del desenlace obtenida en el presente estudio fue menor del 10 % y el OR brinda una aproximación razonable de la razón de incidencias (*RR*) en estos casos, según lo descrito por Viera (15). Se realizó un análisis estratificado multivariable según edad, sexo, comorbilidad y uso de otros medicamentos con el software estadístico. Este estudio fue aprobado por el Comité institucional de ética en investigación del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Lima, Perú, a través del memorando N° 100-CIEI-OlyD-GRPS-ESSALUD-2022.

RESULTADOS

En el período de estudio ingresaron al centro más de 7 500 pacientes de los cuales luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron dos grupos (según la exposición o

no al DM) (Figura 1). Se aplicó la selección de los casos por muestreo aleatorio con el software estadístico para obtener la muestra de cada grupo (134 pacientes en cada grupo). Las características clínico-epidemiológicas del total de pacientes y sus comparaciones por grupo de exposición se expresan en el Cuadro 1.

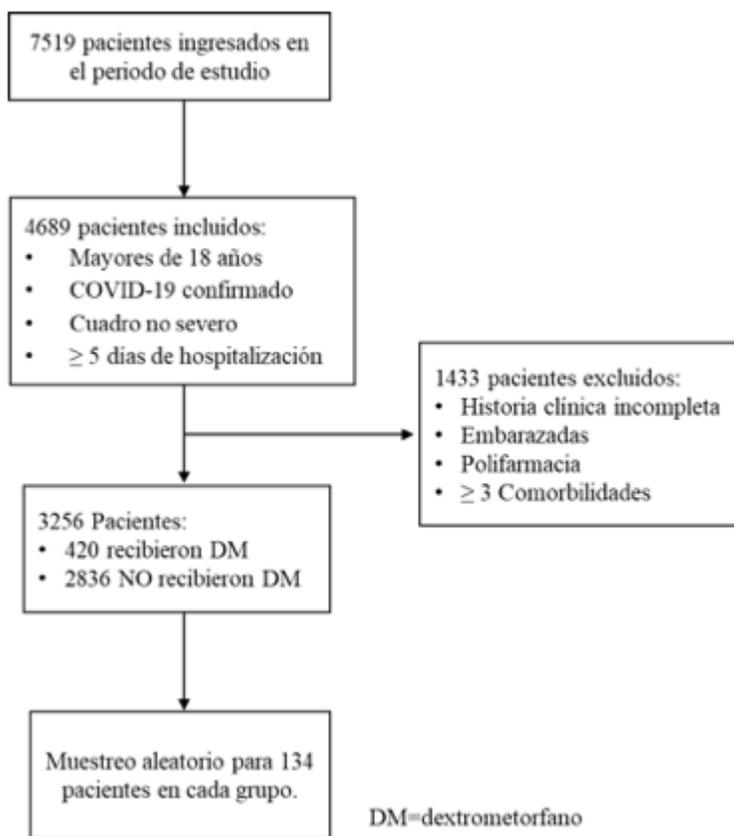


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los pacientes del estudio.

En el grupo de pacientes expuestos recibieron dextrometorfano por 5 días como mediana (RIQ 4-8 día). El OR fue de 1,693 (IC 95 %: 0,396 – 7,229) con un riesgo atribuible de 1,5 % y una fracción atribuible: 40 %.

Al realizar el análisis estratificado multivariante no se encontraron diferencias según

grupo etario, sexo, comorbilidades o uso de medicamentos. Se reflejan los valores de OR del análisis segmentado en el Cuadro 2.

Se realizó también la comparación y análisis según el cuadro clínico como se presenta en el Cuadro 3, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Cuadro 1. Características clínico-epidemiológicas por grupos de exposición al dextrometorfano en pacientes con casos no severos de COVID-19 en Lima, Perú.

Variable	Total (n=268)	Dextrometorfano (n=134)	No-Dextrometorfano (n=134)	P-valor
Edad – Años	46 (32-59) ^a	44 (32-58) ^a	49,5 (33-63) ^a	0,093 ^b
Sexo Femenino – n (%)	147 (54,9)	70 (52,2)	77 (57,5)	0,392 ^d
Comorbilidades – n (%) ^c				
Hipertensión arterial	42 (15,7)	15 (11,2)	27 (20,1)	0,054 ^d
Diabetes mellitus tipo 2	24 (9)	10 (7,5)	14 (10,4)	0,403 ^d
Asma bronquial	15 (5,6)	9 (6,7)	6 (4,5)	0,432 ^d
Medicamentos – n (%) ^c				
Acetilcisteína	26 (9,7)	7 (5,2)	19 (14,2)	0,278 ^d
Losartan	22 (8,2)	7 (5,2)	15 (11,2)	0,616 ^d
Metformina	20 (7,5)	8 (6)	12 (9)	0,761 ^d
Días de aislamiento	13 (9-21,5) ^a	16 (10-23) ^a	12 (8,5-16) ^a	0,018 ^b
Requirió oxígeno – n (%)	8 (3)	5 (3,7)	3 (2,2)	-

^aMediana (rango intercuartílico). Ninguna de las variables cuantitativas tenía distribución normal según la prueba de K-S.

^bU de Mann-Whitney.

^cConsiderando el total de comorbilidades o medicamentos reportados: un paciente podría tener más de una comorbilidad o recibir más de un medicamento.

^dChi-Cuadrado.

Cuadro 2. Análisis segmentado según exposición al dextrometorfano en función de edad, sexo, comorbilidades y uso de medicamentos en pacientes con casos no severos de COVID-19 en Lima, Perú.

Grupo etario	Pacientes que requirieron oxígeno (%)		OR
	Dextrometorfano	No-dextrometorfano	
< 20	-	-	-
20-39	3,4	0	-
40-59	2,0	2,2	1,114 (0,068 - 18,342)
60-80	8,3	5,3	0,611 (0,080 - 4,655)
> 80	-	-	-
Sexo			
Masculino	4,7	1,8	0,363 (0,037 - 3,593)
femenino	2,9	2,6	0,907 (0,124 - 6,615)
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	6,7	7,4	0,893 (0,074 - 10,748)
Diabetes mellitus tipo 2	10	14	0,667 (0,052 - 8,549)
Medicamentos			
Acetilcisteína	0	5,30	-
Metformina	12,5	8,3	1,571 (0,084 - 29,409)
Enalapril	16,7	25	0,6 (0,041 - 8,732)

DISCUSIÓN

En los grupos estudiados se encontraron pocos casos de paciente que requirieron oxigenoterapia

(n=8) y si bien hubo una diferencia entre ambos grupos, siendo mayor el uso de oxígeno en los pacientes que usaron previamente dextrometorfano, esta no fue estadísticamente significativa.

USO DE DEXTROMETORFANO COMO FACTOR RIESGO

Cuadro 3. Comparación de pacientes con casos leves o moderados vs. severos de COVID-19 en Lima, Perú.

	Casos Leves o moderados n=260	Casos Severos n=8	p-valor
Edad – Años	47 (32-59) ^a	53,5 (43-64,2) ^a	0,175 ^b
Sexo Femenino – n (%)	143 (55%)	4 (50)	0,780 ^d
Comorbilidades – n (%) ^c			
Hipertensión arterial	39 (15)	3 (37,5)	0,099 ^d
Diabetes mellitus tipo 2	21 (8)	3 (37,5)	0,005 ^d
Asma bronquial	15 (5,7)	0	-
Medicamentos – n (%) ^c			
Acetilcisteína	25 (9,6)	1 (12,5)	0,879 ^d
Losartan	22 (8,5)	0	-
Metformina	18 (6,9)	2 (0,25)	0,214 ^d

^aMediana (rango intercuartílico). Ninguna de las variables cuantitativas tenía distribución normal según la prueba de K-S.

^bU de Mann-Whitney.

^cConsiderando el total de comorbilidades o medicamentos reportados: un paciente podría tener más de una comorbilidad o recibir más de un medicamento.

^dChi-Cuadrado.

El Perú se vio fuertemente afectado por la pandemia en comparación con otras regiones. Mientras la tasa de letalidad por la COVID-19 en Estados Unidos fue del 1,1 %, según estimaciones de la Universidad de Oxford (16), en Perú según datos del Ministerio de Salud (MINSA) fue del 4,88 % (17). A finales de agosto de 2020, Perú se convirtió en el país con la mayor tasa de mortalidad por COVID-19 a nivel mundial, alcanzando 89,4 muertes por cada cien mil habitantes, según reportes de la Universidad John Hopkins (18).

Si bien este estudio se hizo con pacientes no severos cumpliendo aislamiento en un centro de salud bajo supervisión médica, la mayoría de la población afectada durante el cuadro agudo guardaban aislamiento en casa. La falta de supervisión médica en estos últimos casos pudo contribuir al uso indiscriminado de ciertos medicamentos para el alivio de los síntomas. Previo a la pandemia, según el análisis de datos de la Encuesta Nacional de Satisfacción de los Usuarios de los Servicios de Salud (ENSUSALUD) del 2015 realizada a más de 2500 participantes de todas las regiones de Perú, se estimó que la automedicación fue del 74,8 % entre los encuestados y que hasta 12 % de la población estudiada uso medicamentos

para alivio de síntomas respiratorias (19). Por su parte, en un estudio que evaluó las conductas de automedicación en jóvenes universitarios de la Amazonía Peruana durante la primera ola por COVID-19, el dextrometorfano aparece como uno de los fármacos de elección (20). Si bien no hay estudios nacionales que incluyan datos sobre el uso del dextrometorfano en pacientes con cuadros no severos; los estudios antes mencionados permiten sugerir que su uso fue probable entre la población durante la pandemia.

Utilizando casos de la Plataforma Nacional de Datos Abiertos del sistema de vigilancia poblacional del Perú (21), que recopila información diaria sobre casos y muertes por COVID-19 en el Perú, según el análisis realizado de los casos registrados entre el 9 de marzo de 2020 al 2 de octubre de 2023, con más de 4 500 000 casos, el 52 % de los casos fueron de sexo femenino con un promedio de edad en general de 40,6 años, datos similares a los que encontraron entre los pacientes de ambos grupos del presente estudio. Asimismo, según un análisis del ministerio de salud, específicamente del Viceministerio de Salud Pública y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, para agosto del 2020, 3,20 % del total de casos positivos para COVID-19 se

encontraban hospitalizados (22). En el presente estudio el porcentaje de pacientes en aislamiento que posteriormente requirieron oxigenoterapia, y que por tanto se consideran como aquellos que ameritaron hospitalización, fue similar con un 3 %. Por su parte, en el estudio descriptivo de Ayala y col., con 498 pacientes hospitalizados en un centro privado de Lima, Perú, durante las dos primeras olas de la pandemia, las comorbilidades más comunes en orden descendente fueron obesidad, hipertensión, diabetes y asma. Si bien en este estudio no se registraron elevados casos de obesidad (quizás debido a un subregistro del centro), los pacientes que ameritaron oxigenoterapia y fueron hospitalizados presentaron el mismo orden de frecuencia en las demás comorbilidades, pero en porcentajes un poco menores (23). Se ha demostrado ampliamente que la presencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad (24). Lo cual concuerda con los hallazgos de este estudio donde el grupo de pacientes que ameritaron oxigenoterapia tuvieron una mayor frecuencia de uso de DM en relación con aquellos que se mantuvieron como casos leves o moderados.

Los estudios previos que relacionan al dextrometorfano con la COVID-19 han mostrado resultados contradictorios. El estudio publicado por Gordon y col., en abril de 2020, concluyó que drogas como el Dextrometorfano, que actúan como agonistas de receptores sigma 1, tenía actividad proviral y que, por lo tanto, su uso debía merecer precaución y un estudio adicional en el contexto del tratamiento de COVID-19 (25). Por otra parte, en el estudio realizado por Li y col., sobre los agonistas de los receptores del gusto amargo tipo 2 (TAS2R por sus siglas en inglés) se encontró que el dextrometorfano puede actuar como agonista de los receptores TAS2R10 Y TAS2R1 (26). Estos autores encontraron que TAS2R10 puede ayudar a prevenir la tormenta de citocinas porque puede regular la citotoxicidad mediada por células asesinas naturales (Natural Killer Cells), las vías de señalización de quimiocinas, las vías de señalización de los receptores de células T, las vías de señalización de TNF y otras. La tormenta de citoquinas es un evento clave que causa la muerte en pacientes infectados con coronavirus (26).

Adicionalmente, Sarkar y col., de 2021, propusieron la reutilización de tres productos químicos: dextrometorfano, prednisolona y dexametasona como agentes anti-COVID. Utilizaron para ello la estructura terciaria de la proteasa principal del coronavirus (Mpro) con PDB ID 6LU7 como proteína objetivo en este análisis *in silico*. Así demostraron un efecto sinérgico en el uso del dextrometorfano, prednisolona y dexametasona indicando que una combinación de estos fármacos era más eficaz contra la enzima proteasa del COVID-19 en lugar de su uso individual (27). Sin embargo, esta investigación se basa completamente en el enfoque de modelos computacionales según bases de datos de estructuras moleculares, y la misma está abierta a ensayos clínicos para evaluar más a fondo la potencialidad de los ligandos seleccionados en el tratamiento de la COVID-19.

En apoyo a nuestros hallazgos está el estudio de cohorte retrospectivo de Beja y col., en el 2021, en el que analizaron el efecto del dextrometorfano sobre la COVID-19 usando los datos de más de 9 mil pacientes con COVID-19 de la Universidad de Vanderbilt. El análisis reportó una asociación significativa entre el uso de dextrometorfano y un menor riesgo de resultados desfavorables como hospitalización o necesidad de ventilación mecánica (28). Sin embargo, el estudio del efecto del dextrometorfano fue un objetivo secundario y se evaluó su uso meses antes del diagnóstico. A diferencia del presente estudio donde se consideró el uso del medicamento durante el cuadro agudo de la enfermedad.

El número de desenlaces en el presente estudio fue menor del 5 %, lo que afecta la probabilidad de encontrar una diferencia o demostrar un riesgo en caso de existir; siendo esta una limitante del estudio. Sin embargo, se recogieron datos de una muestra considerable y diferentes variables en forma simultánea, lo que permitió realizar un mejor análisis de los posibles factores que afectarían la asociación.

Según un estudio con pacientes hospitalizados en áreas COVID-19 del Hospital Cayetano Heredia (servicio de hospitalización y unidad de cuidados intensivos adultos) entre mayo y junio del 2020, el 54,8 % de los pacientes reportó haberse automedicado previo a su ingreso al

hospital, siendo la tos el motivo de ello en el 59 % de los casos (29); por lo que el presente estudio pudo verse afectado por el sesgo de memoria; los pacientes pudieron dar información imprecisa sobre el uso de medicamentos (entre ellos el DM), dosis y duración, previo a su ingreso al centro de salud existiendo el riesgo de subestimación de la exposición al fármaco.

CONCLUSIÓN

A la fecha no contamos con evidencia robusta que refleje la asociación entre el uso del DM y la progresión de la COVID-19. Los pocos estudios sobre el tema son del inicio de la pandemia, antes de la llegada de la vacunación y dado el amplio uso de este fármaco en los casos leves, que a su vez representan la mayoría de los casos, es recomendable un estudio de cohorte prospectiva con una muestra mayor para evaluar la existencia o no de un efecto, considerando en simultáneo las interacciones con otros fármacos y el estado de vacunación contra la COVID-19.

Financiamiento

El presente estudio no recibió financiamiento directo de ninguna institución. Los gastos fueron asumidos por los investigadores.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores presenta conflicto de interés para declarar.

Contribuciones de los autores: YRM conceptualizó, diseñó la metodología del estudio, realizó el análisis formal, redactó el borrador inicial y la versión final.

REFERENCIAS

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2023; Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Ministerio de Salud. COVID-19 en el Perú. 2020; Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
3. Taylor CP, Traynelis SF, Siffert J, Pope LE, Matsumoto RR. Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. *Pharmacol Ther.* 2016;164:170-82.
4. Oh S, Agrawal S, Sabir S, Taylor A. Dextromethorphan. *Enycl Toxicol.* 3th edition. 2021:45-46.
5. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. 2021;2. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. 2021;19.
7. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Recomendaciones clínicas para cuidados paliativos en pacientes con COVID-19 hospitalizados en áreas no UCI. *EsSalud*; 2020.
8. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19: Guía en Versión Corta. Versión 2. *EsSalud*; 2021.
9. Sociedad Peruana de Medicina Interna (SPMI). Guía rápida para la evaluación, diagnóstico y el manejo del paciente con COVID-19. 2020.
10. Najafi A, Ghanei M, Janbabaie G, Velayati AA, Saadat SH, Jamaati H, et al. Real clinical practice and therapeutic management following COVID-19 crisis in two hospitals in Iran: A statistical and conceptual view. *Tanaffos.* 2020;19(2):112-121.
11. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Se acaba la emergencia por la pandemia, pero la COVID-19 continúa. 2023; Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/6-5-2023-se-acaba-emergencia-por-pandemia-pero-covid-19-continua>
12. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data.* 2020. Published online at [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org/covid-hospitalizations). Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-hospitalizations>
13. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021; Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
14. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Division of Viral Diseases. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers. 2021. Disponible en: <https://>

- www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html
15. Vieira A. Odds Ratios and Risk Ratios: What's the Difference and Why Does It Matter? *South Med Assoc.* 2008;101(7):730-734.
 16. Oxford University. *Our World in Data.* 2023. COVID-19 Data Explorer. Disponible en: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
 17. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de salud. Situación del COVID-19 en el Perú. 2023; Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/salasituacionales/enfermedades-transmisibles/covid-19/situacion-del-covid-19-en-el-peru/>
 18. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center, Mortality Analyses. 2023; Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
 19. Urrunaga-Pastor D, Benites-Zapata VA, Mezones-Holguín E. Factors associated with self-medication in users of drugstores and pharmacies in Peru: an analysis of the National Survey on User Satisfaction of Health Services, ENSUSALUD. 2020;8:23.
 20. Pinedo PP, Mena MAD, Vela MF, Granara AS. Automedicación y uso de plantas medicinales en estudiantes universitarios de la Amazonía Peruana durante la primera ola por COVID-19. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2022;15(4):493-502.
 21. Ministerio de Salud. Casos positivos por COVID-19. 2023; Disponible en: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>
 22. Ministerio de Salud. Situación actual "COVID-19" Perú – 2020 (01 de agosto). 2020; Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus010820.pdf>
 23. Ayala-Pazos V, Oscanoa-Espinoza T, Apolaya-Segura M, Amado-Tineo J, Ayala-Pazos V, Oscanoa-Espinoza T, et al. Letalidad por COVID-19 en adultos hospitalizados durante las dos primeras olas pandémicas: Una experiencia del sector privado en Perú. *Acta Médica Peru.* 2022;39(4):337-343.
 24. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-464.
 25. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nat* 2020 5837816. 2020;583(7816):459-468.
 26. Li X, Zhang C, Liu L, Gu M. Existing bitter medicines for fighting 2019-nCoV-associated infectious diseases. *FASEB J.* 2020;34(5):6008-6016.
 27. Sarkar I, Sen A. In silico screening predicts common cold drug Dextromethorphan along with Prednisolone and Dexamethasone can be effective against novel Coronavirus disease (COVID-19). *J Biomol Struct Dyn.* 2022;40(8):3706-3710.
 28. Bejan CA, Cahill KN, Staso PJ, Choi L, Peterson JF, Phillips EJ. et al. Drug-wide Association Studies for COVID-19 Drug Repurposing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1537-1546.
 29. Vasquez-Elera LE, Failoc-Rojas VE, Martínez-Rivera RN, Morocho-Alburqueque N, Temoche-Rivas MS, Valladares-Garrido MJ. Self-medication in hospitalized patients with COVID-19: A cross-sectional study in northern Peru. *GERMS.* 2022;12(1):46-53.