

 <b>Universidad del Atlántico</b>	<b>CÓDIGO:</b> FOR-DO-109
	<b>VERSIÓN:</b> 0
	<b>FECHA:</b> 03/06/2020
<b>AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO</b>	

Puerto Colombia, 9 de Marzo de 2023

Señores

**DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS**

Universidad del Atlántico

Cuidad

**Asunto: Autorización Trabajo de Grado**

Cordial saludo,

Yo, **IRINA CAROLINA GULLOSO MEJIA**, identificado(a) con **C.C. No. 1051746251** de **PINILLOS**, autor(a) del trabajo de grado titulado **EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19 Y REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES DE UNA IPS DE COLOMBIA**

presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUIMICA FARMACÉUTICA**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma *Irina C. Gulloso M.*

**IRINA CAROLINA GULLOSO MEJIA**

**C.C. No. 1051746251 de PINILLOS**

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA  
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL  
TEXTO COMPLETO**

Puerto Colombia, 9 de Marzo de 2023

Señores

**DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS**

Universidad del Atlántico

Ciudad

**Asunto: Autorización Trabajo de Grado**

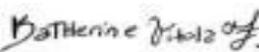
Cordial saludo,

Yo, **KATHERINE ANDREA VITOLA ZAGARRA**, identificado(a) con **C.C. No. 1045693290** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19 Y REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES DE UNA IPS DE COLOMBIA** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICA FARMACÉUTICA**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma   
**KATHERINE ANDREA VITOLA ZAGARRA**  
**C.C. No. 1045693290 de BARRANQUILLA**



**DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO**

*Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.*

Puerto Colombia, **9 de Marzo de 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	<b>EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19 Y REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES DE UNA IPS DE COLOMBIA.</b>
Programa académico:	<b>FARMACIA</b>

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	<b>IRINA CAROLINA GULLOSO MEJIA</b>						
Documento de Identificación:	CC	x	CE		PA	Número:	1051746251
Nacionalidad:	Colombiana				Lugar de residencia:	Barranquilla	
Dirección de residencia:	Cra 7 Sur #99C-90 Barrio 20 de Julio						
Teléfono:					Celular:	3008917481	

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	<b>KATHERINE ANDREA VITOLA ZAGARRA</b>						
Documento de Identificación:	CC	x	CE		PA	Número:	1045693290
Nacionalidad:	Colombiana				Lugar de residencia:	Barranquilla	
Dirección de residencia:	Cra 20 #51-117 Barrio El Carmen						
Teléfono:					Celular:	3107055126	



**FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE RADO**

<b>TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO</b>	EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19 Y REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES DE UNA IPS DE COLOMBIA
<b>AUTOR(A) (ES)</b>	IRINA CAROLINA GULLOSO MEJIA KATHERINE ANDREA VITOLA ZAGARRA
<b>DIRECTOR (A)</b>	FERNANDO CABARCAS CASTELLANOS
<b>CO-DIRECTOR (A)</b>	ELIN YOHANA MANRIQUE JULIO
<b>JURADOS</b>	DONALDO ENRIQUEZ DE LA HOZ SANTANDER SHIRLEY IGLESIAS PERTUZ
<b>TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE PROGRAMA</b>	QUÍMICA FARMACÉUTICA
<b>PREGRADO / POSTGRADO</b>	FARMACIA
<b>FACULTAD</b>	PREGRADO
<b>SEDE INSTITUCIONAL</b>	QUÍMICA Y FARMACIA
<b>AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO</b>	SEDE NORTE
<b>NÚMERO DE PÁGINAS</b>	2021
<b>TIPO DE ILUSTRACIONES</b>	47 PÁGINAS
<b>MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)</b>	Tablas y gráficos
<b>PREMIO O RECONOCIMIENTO</b>	NO APLICA
	NO APLICA



**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19 Y  
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES  
DE UNA IPS DE COLOMBIA**

**IRINA CAROLINA GULLOSO MEJIA  
KATHERINE ANDREA VITOLA ZAGARRA  
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**PROGRAMA DE FARMACIA  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO  
PUERTO COLOMBIA  
2023**



**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19 Y  
REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS COMPLICACIONES EN  
PACIENTES DE UNA IPS DE COLOMBIA**

**IRINA CAROLINA GULLOSO MEJIA  
KATHERINE ANDREA VITOLA ZAGARRA  
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA  
FARMACÉUTICA**

**FERNANDO CABARCAS CASTELLANOS**

*Q.F; MSc. Toxicología. Docente Programa Farmacia*

**ELIN YOHANA MANRIQUE JULIO**

*Médico; MSc toxicología. Candidata a magister en farmacología*

**PROGRAMA DE FARMACIA  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO  
PUERTO COLOMBIA**

**2023**

NOTA DE ACEPTACION

---

---

---

---

DIRECTOR(A)S

---

---

JURADO(A)S

---

---

## **DEDICATORIA**

*Dedico este trabajo de grado primeramente a Dios por regalarme la sabiduría y entendimiento necesarios para afrontar cada uno de los obstáculos que se presentaron en mis procesos académicos y personales.*

*A mis padres Diofanor Gullos e Irina Mejia por ser pieza clave en mi vida, por darlo todo por mi bienestar y a quienes le debo todo lo que soy, a mis hermanas Hilary, Andrys y Briggitt por acompañarme en este largo camino, por llorar y reír a mi lado y brindarme siempre su apoyo incondicional.*

*A mis sobrinos Diego Santiago y Marimar, a mis abuelas Ebby y Griselda, a mis hermanitos de vida Geomar y Santiago, por ser la fuerza que me impulsa a seguir adelante y dar siempre lo mejor de mí.*

*A mis tíos Hender, Yorlinis y Yusbanis por brindarme su amor, apoyo y compañía.*

*A mis ángeles eternos de luz en el cielo Jovanny, Santiago, Juliana e Ines Miguel por cuidarme y protegerme siempre.*

*A mi compañera Katherine Vitola por su dedicación, paciencia y entrega para culminar esta etapa de nuestras vidas.*

*Y a todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido a que este sueño se haga realidad.*

*Irina Gullos M.*

## **DEDICATORIA**

*A Dios por hacerme una persona de bien y guiarme en el camino, por levantarme en los momentos de dificultad y darme las fuerzas para retomar y culminar lo que un día empecé y que con orgullo puedo decir que hago parte de esta hermosa profesión.*

*A mis padres Fernando Vitola y Clara Zagarra por haberme apoyado en esta etapa que hoy culmina y por haberme dado el mejor regalo en la trayectoria de mi vida, mi educación.*

*A mi hermana María Fernanda Vitola por ser mi compañera y querer ser para ella ejemplo a seguir.*

*A mi compañera Irina Gullos por luchar a mi lado para sacar este proyecto adelante.*

*y a cada una de las personas que de manera directa o indirecta hicieron parte de este gran sueño que hoy se hace realidad.*

*Katherine Vitola Z.*

## AGRADECIMIENTOS

*Queremos expresar nuestro agradecimiento a:*

*Dios que en su infinito amor nos permitió llegar a esta etapa de nuestras vidas, por regalarnos la sabiduría y entendimiento necesarios para culminar nuestro proyecto de grado.*

*A la universidad Del Atlántico, especialmente a la facultad de Química y Farmacia, por permitirnos desarrollarnos profesionalmente y hacer parte de procesos que contribuyen a la construcción de nuevas realidades. A todos nuestros profesores de carrera que, por su entrega y dedicación a la formación de futuros profesionales, nos brindan su amistad y experiencia.*

*A nuestros compañeros por su apoyo por las horas de estudios y por los grandes momentos vividos de verdad los llevaremos siempre en nuestros corazones.*

*A nuestros directores Fernando Cabarcas y Elin Manrique, a nuestros asesores Julia Gonzales y Alberto Vergara por su guía y acertadas recomendaciones para el desarrollo del presente trabajo.*

*A nuestras familias y amigos por ser motivación, fortaleza y cariño en este y todos los proyectos de nuestra vida.*

*¡Muchas gracias a todos!*

# **EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19 Y REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES DE UNA IPS DE COLOMBIA**

## **RESUMEN**

Actualmente no existe un tratamiento específico para tratar el COVID-19 a pesar de los ensayos clínicos y de laboratorio que se han realizado desde inicio de la pandemia. Sin embargo, los conocimientos que se han adquirido tras el surgimiento de este brote como en los casos del SARS y el MERS en conjunto con la información obtenida con COVID-19, han permitido el empleo de varios medicamentos en forma empírica, pero debido al creciente número de personas infectadas con SARS-CoV-2, se requiere de evidencia precisa sobre tratamientos efectivos para esta afección.

Se han realizado ensayos clínicos en pacientes infectados con COVID-19 con terapias que pueden ser prometedoras como en los casos de la cloroquina, ivermectina, colchicina, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, remdesivir, dexametasona y azitromicina con una alta actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 y que actualmente se están probando en ensayos aleatorios en curso, pero que no se han demostrado su eficacia.

Por otra parte, uno de los mayores problemas de salud pública son los posibles efectos adversos que se pueden derivar del uso de estos tratamientos y el posible aumento de las complicaciones, por lo que se hace necesario la vigilancia del uso de estos medicamentos a través de acciones efectivas en materia de seguridad del paciente.

Por tales motivos el objetivo de nuestro estudio fue evaluar las reacciones adversas de los medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID-19 y su relación con las complicaciones de los pacientes, de acuerdo con la patología de base en el tratamiento del COVID-19.

Como evidencia actual de los principales tratamientos propuestos para el COVID-19 se incluyó una revisión de la literatura científica hasta la fecha y que debido a los pocos ensayos controlados aleatorios se incluyeron: informes de casos, series de casos y artículos de revisión. Los fármacos mencionados en esta revisión se administran como parte de un ensayo clínico.

Para la realización de este proyecto de investigación y con la finalidad de lograr alcanzar los objetivos propuestos, se diseñó un estudio descriptivo, inferencial de corte transversal, realizado mediante la recolección de datos obtenidos a partir de las historias clínicas con diagnóstico de COVID-19 de una IPS de Colombia de marzo del 2020 a mayo del 2021.

**PALABRAS CLAVES:** Farmacovigilancia, Seguridad del paciente, Coronavirus.

## **ABSTRACT**

There is currently no specific treatment to treat COVID-19 despite the clinical and laboratory trials that have been carried out since the start of the pandemic. However, the knowledge that has been acquired after the emergence of this outbreak, such as in the cases of SARS and MERS, together with the information obtained with COVID-19, has allowed the use of several drugs empirically, but due to the increasing number of people infected with SARS-COV-2, precise evidence on effective treatments for this condition is required.

Clinical trials have been conducted in patients infected with COVID-19 with therapies that may show promise, such as chloroquine, ivermectin, colchicine, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, remdesivir, dexamethasone, and azithromycin with high in vitro activity against SARS -CoV-2 and are currently being tested in ongoing randomized trials but have not been shown to be effective.

On the other hand, one of the biggest public health problems are the possible adverse effects that can be derived from the use of these treatments and the possible increase in complications, for which it is necessary to monitor the use of these medications through effective actions regarding patient safety.

For these reasons, the objective of our study was to evaluate the adverse reactions of the drugs used for the treatment of COVID-19 and their relationship with the complications of the patients, according to the underlying pathology in the treatment of COVID-19.

As current evidence of the main treatments proposed for COVID-19, a review of the scientific literature to date was included and due to the few randomized controlled trials, case reports, case series and review articles were included. The drugs mentioned in this review are administered as part of a clinical trial.

To carry out this research project and in order to achieve the proposed objectives, a descriptive, inferential cross-sectional study was designed, carried out by collecting data obtained from medical records with a diagnosis of COVID-19 of an IPS from Colombia from March 2020 to May 2021.

**KEY WORDS:** Pharmacovigilance, Patient safety, Coronavirus.

## CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
2.1. Objetivo General.....	2
2.2. Objetivos específicos.....	2
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>3</b>
<b>4. ESTADO DEL ARTE</b> .....	<b>4</b>
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	<b>10</b>
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>25</b>
<b>8. RECOMENDACIÓN</b> .....	<b>26</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>27</b>
<b>10. ANEXO</b> .....	<b>31</b>

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Caracterización de la población estudiada.....	11
Tabla 2. Frecuencia de administración de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19.....	12
Figura 1. Frecuencia de administración de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19.....	12
Tabla 3. RAMs descritas en la población objeto de estudio.....	13
Figura 2. Reacciones adversas asociadas a los fármacos en pacientes con COVID-19 atendidos en la IPS.....	15
Tabla 4. Rotación (días) de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19.....	16
Tabla 5. Media de la rotación farmacológica (días) y efectividad (%) de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19.....	18
Figura 3. Efectividad (%) de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19.....	18
Tabla 6. Complicaciones descritas en la población objeto de estudio.....	19
Figura 4. Complicaciones descritas en la población objeto de estudio.....	20
Tabla 7. Hoja de código para el conjunto de datos.....	21
Tabla 8. Asociación entre las complicaciones y las reacciones adversas de los medicamentos en pacientes con COVID-19.....	22
Figura 5. Asociación entre las reacciones adversas a los medicamentos y las complicaciones en pacientes con COVID-19.....	22
Tabla 10. Pruebas de significancia estadística del modelo ajustado.....	23
Tabla 11. Score Test para validar el supuesto de odds proporcional.....	23
Tabla 13. Estimación de las probabilidades acumulativas y puntuales.....	24
Tabla 14. Operalización de las variables.....	31

## LISTA DE SIGLAS Y SÍMBOLOS

**SARS:** Síndrome respiratorio agudo severo.

**MERS:** Síndrome respiratorio de oriente medio.

**COV-2:** Coronavirus de tipo 2

**IPS:** Institución prestadora de salud.

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**RAM:** Reacción adversa al medicamento.

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos.

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud.

**DRESS:** Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

**UK-NHS:** Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.

**RT PCR:** Transcripción inversa - reacción en cadena de la polimerasa.

**IL-6:** Interleuquina-6

**AST:** Aspartato aminotransferasa.

**ARL:** Ácido ribonucleico.

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

**IRA:** Insuficiencia renal aguda.

## 1. INTRODUCCIÓN

No todos los pacientes diagnosticados con COVID-19 presentan evolución favorable, se ha demostrado que el 9.3 % de los pacientes que requirieron manejo en cuidados intensivos fallecen a pesar de la administración de los medicamentos actualmente recomendados y en principio considerados como alternativas terapéuticas. Ante los pocos medicamentos existentes con actividad anti-SARS-CoV-2 demostrada, las series de reacciones adversas derivadas del uso de estos y su baja efectividad, se ha considerado que algunos de los medicamentos han incidido en el aumento de las complicaciones clínicas.

La concepción del estudio aquí propuesto procura responder la pregunta generadora: ¿Existe relación entre las reacciones adversas de los medicamentos utilizados en el tratamiento de COVID-19 y las complicaciones presentadas en pacientes atendidos en la IPS?.

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).<sup>1</sup>A finales de 2019, un nuevo coronavirus, nombrado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), apareció en Wuhan, China, ocasionando la enfermedad infecciosa llamada COVID-19 y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en enero de 2020. Los pacientes que contraen la forma grave de la enfermedad constituyen aproximadamente el 15% de los casos. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento farmacológico específico, eficaz y probado.<sup>2</sup> Sin embargo, desde el inicio de la pandemia los profesionales de la salud han utilizado medicamentos como la cloroquina, hidroxiclороquina, los AINEs, ivermectina, colchicina, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, remdesivir, dexametasona y azitromicina para tratar la enfermedad por SARS-CoV-2.

Este proyecto estuvo enfocado en la realización de una evaluación integral entre las reacciones adversas y las complicaciones asociadas al SARS-CoV2, teniendo en cuenta que durante la pandemia se ha hecho uso de fármacos off label muchas de las cuales han mostrado poca eficacia por lo cual esta investigación proporcionará información valiosa sobre el perfil de seguridad de los medicamentos que están siendo utilizados para tratar el COVID-19, lo cual no sólo impulsará los ensayos clínicos futuros, sino que también ayudará a los profesionales de la salud a tomar decisiones informadas que redunde en el beneficio de los pacientes con la enfermedad.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo General**

Evaluar las reacciones adversas de los medicamentos utilizados para el tratamiento del COVID-19 en pacientes hospitalizados en una IPS de Colombia.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Identificar las reacciones adversas asociadas a los fármacos en pacientes con COVID-19 atendidos en la IPS.
- Evaluar la rotación farmacológica de medicamentos empleados para COVID-19 en términos de efectividad terapéutica.
- Analizar las complicaciones asociadas a tratamientos farmacológicos utilizados en pacientes con COVID-19.

### 3. MARCO TEÓRICO

- **COVID-19:** Es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente. Tanto este nuevo virus como la enfermedad que provoca eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Actualmente la COVID-19 es una enfermedad que afecta a todos los países del mundo<sup>2</sup>.
- **CORONAVIRUS:** Los coronavirus son una familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como una neumonía, el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)<sup>1</sup>.
- **FARMACOVIGILANCIA:** es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos<sup>3</sup>.
- **COMPLICACIONES:** En el campo de la medicina, problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a una enfermedad, el procedimiento o el tratamiento, o puede no tener relación con ellos<sup>4</sup>.
- **MEDICAMENTO:** Cualquier sustancia que no sea alimento, y que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o afección. A veces, alteran el funcionamiento del encéfalo o del resto del cuerpo, y producen cambios en el estado de ánimo, la conciencia, los pensamientos, los sentimientos o el comportamiento<sup>5</sup>.
- **REACCIÓN ADVERSA (a medicamentos):** Una respuesta que es nociva y no intencionada, y que se produce a dosis normalmente utilizadas en los seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica<sup>3</sup>.
- **SEGURIDAD DEL PACIENTE:** Es el conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que tienden a minimizar el riesgo de sufrir un acontecimiento adverso en el proceso de atención en salud o de mitigar sus consecuencias<sup>6</sup>.

#### 4. ESTADO DEL ARTE

Desde el año 2020 el mundo enfrenta una nueva pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 con un incremento que ya supera los 634 M de casos positivos y más de 6,6 M de muertes a corte del 08 de noviembre del año 2022. En diciembre de 2019, aparecieron casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. Días después, esta enfermedad se extendió en diversos países vecinos, como Tailandia, Japón y Corea<sup>7</sup>. Lo que generó preocupaciones sobre la salud mundial debido a la facilidad de transmisión. Para diagnosticar y controlar rápidamente la enfermedad altamente infecciosa, se aisló a las personas sospechosas y se desarrollaron procedimientos de diagnóstico / terapéuticos a través de los datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes. Después de numerosos estudios, se identificó un nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) como la causa de la enfermedad, y los científicos chinos la denominaron "coronavirus-19" (COVID-19)<sup>8</sup>.

Por tratarse de un virus al que los humanos no han estado expuestos ni tiene tratamiento demostrado, impedir el contagio es la primera y más importante medida, lo que se logra con el aislamiento del caso. No hay estudios grandes controlados en que se haya demostrado la efectiva acción de algún medicamento en pacientes con SARS-CoV-2. Siendo una enfermedad viral, se ha considerado emplear tratamientos exitosos en otras virosis. Actualmente hay múltiples ensayos clínicos aleatorizados en marcha y en la práctica clínica se están administrando fármacos muy diversos con el fin de abordar adecuadamente las dos fases clínicas que parece tener la enfermedad en su manifestación más grave: una primera fase con predominio de la infección viral y una segunda fase con predominio de una respuesta inflamatoria que puede producir un síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, por lo que el número de pacientes expuestos a todo este arsenal terapéutico seguirá incrementándose y, con ello, aumentará también el número de potenciales reacciones adversas a los medicamentos (RAM) relacionadas con estos tratamientos<sup>9</sup>.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alerta sobre la posibilidad que la cloroquina e hidroxiclороquina puedan prolongar el intervalo QT. Se consideran grupos de riesgo pacientes con síndrome congénito de QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido, cardiopatía o tratamiento simultáneo con medicamentos (como azitromicina) que pueden alargar dicho intervalo. Este riesgo aumenta a dosis altas. Durante el tratamiento, son frecuentes los trastornos digestivos (náuseas, vómitos y diarrea). También se han descrito hipoglucemia, discrasias sanguíneas, cefalea, sordera, acúfenos, alteración de la función hepática y fotosensibilidad. El tratamiento podría

exacerbar los cuadros de porfiria, psoriasis y miastenia gravis.

Existen casos de reacciones leves en forma de exantema morbiliforme<sup>10</sup>, reacciones cutáneas graves como pustulosis exantemática aguda generalizada y síndrome de hipersensibilidad sistémico inducido por fármacos o síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)<sup>11,12</sup> y anafilaxia<sup>13</sup>.

La cloroquina y su derivado hidroxicloroquina, los cuales son medicamentos antipalúdicos y moduladores autoinmunes, que han sido considerados recientemente como medicamentos que cuentan con un amplio potencial antiviral. En estudios previos con SARS-CoV-2, se determinó que la cloroquina bloquea la infección viral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/ membrana celular.<sup>14</sup> Aunque, los perfiles de seguridad de estos medicamentos para COVID-19 no son del todo conocidos. Además, estos tienen un rango terapéutico estrecho, lo que presenta otro desafío al usar estos medicamentos<sup>15</sup>.

Por otra parte, los AINEs los cuales son medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que actúan modificando la respuesta inflamatoria por parte del huésped. Según el National Health Service del Reino Unido (UK-NHS) sugiere el uso de paracetamol o de ibuprofeno para tratar los síntomas de COVID-19, priorizando el uso del paracetamol, tomando en cuenta que tiene menos efectos secundarios que los AINE y es la opción más segura para la mayoría de las personas. Al momento, la FDA no tiene conocimiento de evidencia científica que relacione el uso de algún AINE con el empeoramiento de los síntomas de COVID-19. Sin embargo, advierte que la actividad farmacológica de los AINE, que reduce la inflamación, y posiblemente la fiebre, puede enmascarar los signos físicos que ayudan al diagnóstico oportuno de algunas enfermedades infecciosas<sup>14</sup>. Las reacciones adversas han sido bien sistematizadas y así quedan recogidos en los principales textos de farmacología Gastrointestinales: lesión de la mucosa gastroduodenal (de irritación a úlcera), Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, hemorragia digestiva, perforación.

Renales: disminución del aclaramiento de la creatinina, alteraciones de la homeostasis hidroelectrolítica, retención urinaria, edema, hipertensión, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, nefritis aguda intersticial, papilitis necrosante y nefropatía analgésica.

Hematológicas: agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica.

Reacciones de hipersensibilidad: rinitis, asma, rash cutáneo, urticaria, angioedema y anafilaxia<sup>16</sup>.

La ivermectina ha sido identificada como un inhibidor potencial de la importación nuclear de proteínas virales, mediada por una importina, la proteína IMP $\alpha$ / $\beta$ 1. Al no poder acceder al

genoma viral al núcleo de la célula hospedera, la replicación viral no se inicia. La confirmación de este mecanismo de acción ante el SARS-CoV-2, es un enfoque importante para tomar en cuenta para futuros estudios. En un estudio in vitro reciente, llevado a cabo por Caly et al. en Australia, el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de casi todo el material viral en 48 horas. Parece que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la ivermectina puede ser efectiva ante el SARS-CoV-2. Sin embargo, el 19 de junio de 2020 la Organización Panamericana de la Salud emitió una advertencia contra el uso de la ivermectina como terapéutico contra COVID-19<sup>14</sup>. En este se destaca que pese a que científicos del mundo han realizado 4 estudios para determinar la eficiencia de este medicamento para tratar el coronavirus ninguno de ellos fue revisado por pares, ni tampoco se publicaron los hallazgos de manera formal. Además, uno de los estudios fue retirado posteriormente.

Por lo tanto, la OPS se vio obligada a compilar los datos de estudios humanos tanto clínicos como en laboratorio para determinar la posible terapia contra el COVID-19 que podría representar la Ivermectina, sin embargo, se encontró que los estudios sobre el medicamento presentan un riesgo elevado de sesgo, muy poca certeza de la evidencia y además los hallazgos encontrados son insuficientes para llegar a una conclusión sobre los beneficios y daños de una terapia contra el COVID-19 realizada con este medicamento<sup>14</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la ivermectina son fiebre, mialgias, cefalea, prurito y exantema cutáneo, que aparecen habitualmente los primeros días de tratamiento. También se han descrito efectos adversos oculares (uveítis anterior, edema palpebral, conjuntivitis o queratitis), síntomas gastrointestinales, artralgias, somnolencia, o elevaciones transitorias de las transaminasas<sup>17</sup>. Con menor frecuencia hipotensión ortostática, alteraciones del ECG, taquicardia, etc.

Muy excepcionalmente se han publicado casos de necrólisis epidérmica tóxica<sup>18</sup> y síndrome de Stevens-Johnson<sup>19</sup> debidos a ivermectina por vía oral.

La colchicina es un alcaloide empleado desde hace tiempo con éxito en el tratamiento de los ataques agudos de gota y que se está usando actualmente en investigación para el tratamiento de COVID-19. Su seguridad y eficacia no han sido aún establecidas. Según su mecanismo de acción, este medicamento podría tener efectos beneficiosos para disminuir o mejorar la tormenta inflamatoria, asociada con formas graves de COVID-19. Además, existen resultados prometedores de investigación en curso sobre colchicina en diversas afecciones cardíacas; se ha hipotetizado su potencial capacidad para limitar el daño al miocardio relacionado a COVID-19. Una revisión retrospectiva que utilizó una base de datos

de salud informatizada no encontró diferencia entre pacientes que estaban usando colchicina y que luego dieron resultado de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 (n=1.317) y resultado negativo (n = 13.203), lo que sugiere una falta de efecto protector de la colchicina contra la infección por SARS-Cov-2; la indicación y la duración del uso de colchicina fueron desconocidos<sup>20</sup>. En este estudio no se encontraron evidencias de RAMs asociadas al uso de la colchicina, sin embargo, en la literatura se muestran las siguientes: trastornos gastrointestinales, trastornos hepato biliares, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos renales y urinarios, trastornos del sistema nervioso, trastornos del aparato reproductor y de la mama, trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, recombinante, que se une específicamente a los receptores de la IL-6, disminuyendo así su acción. La IL-6 ha sido identificada como la molécula clave en la tormenta de citocinas que caracteriza a las formas graves de COVID-19. Por lo anterior, un antagonista de los receptores de la IL-6 como el tocilizumab, debe tomarse en cuenta como posible terapéutico ante los casos graves de COVID-19.<sup>2</sup> Luego de haber monitorizado la toxicidad de este medicamento en el tratamiento del COVID-19 se presentaron reacciones adversas como: inmunosupresión asociada al riesgo de sepsis, neumonía bacteriana, perforación gastrointestinal y hepatotoxicidad. También puede causar nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de AST<sup>21</sup>.

Se han notificado como efectos adversos, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, hipertensión, neutropenia, trombocitopenia y elevación de la alanina aminotransferasa. Las RAM más graves fueron infecciones graves, complicaciones de diverticulitis y neumonías<sup>22, 23</sup>.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras y suelen abarcar desde urticaria retardada generalizada<sup>24</sup> hasta anafilaxia<sup>25</sup>. También hay publicados casos de hipersensibilidad por excipientes del fármaco<sup>26</sup>.

Lopinavir/ritonavir son inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inhiben la proteinasa principal de SARS-CoV, la proteasa similar a 3-quimotripsina (3CLpro, por sus siglas en inglés). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha manifestado que esta combinación podría proporcionar algún beneficio clínico ante COVID-19.<sup>3</sup> En un ensayo de lopinavir/ritonavir realizado en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave, no se observó ningún beneficio con el tratamiento con lopinavir/ritonavir más allá de la atención estándar<sup>27</sup>. Se han descrito efectos adversos gastrointestinales hasta en un 28% de los pacientes tratados (diarrea, náuseas y vómitos), dislipemias y

alteraciones hepáticas (entre un 2% y un 20%) y pancreáticas<sup>28</sup>. Con menor frecuencia se han descrito prolongación del segmento QT del electrocardiograma (ECG). Por otra parte, su actividad sobre el citocromo CYP3A comporta un riesgo elevado de interacciones con fármacos que también utilizan esta vía de metabolización. Se recomienda revisar la medicación concomitante y los riesgos asociados a dichas interacciones.

Son conocidos casos de hipersensibilidad por excipientes del fármaco<sup>29</sup> y por el fármaco antirretroviral en cuestión. Cabe destacar que la mayoría son pacientes infectados por VIH (más propensos que la población general a sufrir exantemas relacionados con medicamentos) y que las reacciones de hipersensibilidad por inhibidores de las proteasas son anecdóticas, siendo mucho más frecuentes en otras familias dentro de los antirretrovirales, como son los inhibidores de la transcriptasa inversa<sup>30</sup>. Se han descrito erupciones cutáneas leves, en forma de exantema maculopapular, así como reacciones cutáneas graves.

El remdesivir es un medicamento experimental, desarrollado en 2017 por Gilead Sciences como tratamiento para la enfermedad por el virus del Ébola y las infecciones por el virus de Marburg 19. Es un profármaco de un análogo de nucleótido que se metaboliza intracelularmente a un análogo de trifosfato de adenosina, que inhibe las ARN polimerasas virales. Recientemente Wang et al., utilizando cultivos de células Vero E6, demostró que remdesivir inhibió in vitro la replicación del SARS-CoV-2. A principios de abril 2020, Grein reportó una cohorte de 53 pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, tratados con remdesivir por razones compasivas, observando mejoría clínica en 36 de ellos (68 %). La corroboración de esta eficacia requerirá de ensayos controlados aleatorizados<sup>14</sup>. Es un medicamento con un perfil de seguridad aún pendiente de caracterizar. El principal efecto adverso es la hipotensión secundaria a la infusión. Otros posibles efectos adversos afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, etc.)<sup>22</sup>.

La Azitromicina es un azólido, una subclase de los antibióticos macrólidos. Actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas ARN-dependientes (en organismos sensibles) por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos. Los macrólidos tienen actividad antibacteriana conocida, pero, además, presentan efectos inmunomoduladores, incluyendo potencial antiinflamatorio. Recientemente, su poder antivírico ha cobrado gran interés. Con respecto a la COVID-19, distintos estudios evalúan el uso de azitromicina sola o en combinación con hidroxiclороquina. La azitromicina puede provocar efectos adversos gastrointestinales (entre ellos la colitis por *Clostridium Difficile* es la más grave) y hepatotoxicidad en forma de ictericia colestásica. Debido a su asociación

con la prolongación del intervalo QT, se recomienda monitorizar y evitar el uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar dicho intervalo. Otros efectos adversos descritos son cefaleas, alteraciones auditivas y del equilibrio, trastornos psiquiátricos (agitación y ansiedad), artralgias, nefritis intersticial y erupciones cutáneas<sup>21</sup>.

Los glucocorticoides como la dexametasona son sustancias químicas producidas en el córtex suprarrenal que derivan del colesterol. La indicación en COVID-19 vendría determinada por su capacidad para disminuir la respuesta inflamatoria en el pulmón. Aunque, según la OMS, por el momento no estarían indicados de rutina salvo que existiera concomitantemente una exacerbación de EPOC o shock refractario, diferentes estudios apuntan a que pueden ser una buena estrategia en forma de pulsos y durante el menor tiempo posible. Recientemente, los investigadores del ensayo clínico Randomised. Evaluation of COVID-19 (RECOVERY), que incluye a más de 11.500 pacientes infectados por COVID-19 en el Reino Unido, han comunicado que la dexametasona ha disminuido las muertes en un tercio de los pacientes con ventilación mecánica asistida y en un quinto en los pacientes con uso de oxígeno únicamente. Los ampliamente conocidos efectos secundarios de los glucocorticoides son básicamente efectos no deseados de su propia acción glucocorticoide o de la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, entre los más comunes se encuentran las infecciones, hemorragia digestiva, diabetes mellitus y complicaciones, alteraciones musculoesqueléticas, alteraciones psiquiátricas y otras como (malestar estomacal, vómitos, cefalea, mareos, insomnio, agitación, depresión, ansiedad, sarpullido)<sup>21</sup>.

## 5. METODOLOGÍA

Con la finalidad de lograr alcanzar los objetivos propuestos en este proyecto de investigación, se diseñó un estudio descriptivo, inferencial de corte transversal, cuya población objeto de estudio estuvo constituida por 110 pacientes de diferente sexo, con diagnóstico de COVID-19, mayores de 18 años de edad, que presentaron comorbilidades importantes como: diabetes, obesidad, hipotiroidismo, EPOC, HTA, ASMA, enfermedad o insuficiencia cardíaca, enfermedad o insuficiencia renal, inmunosupresión (cáncer, VIH/SIDA, tuberculosis); y que fueron atendidos en una IPS de Cartagena-Colombia de marzo del 2020 a mayo del 2021.

La técnica de muestreo utilizada fue de tipo aleatorio simple, de manera que todos los pacientes tuvieron la misma probabilidad de ser escogidos, este estudio fue realizado mediante la recolección de datos obtenidos a partir de las historias clínicas, información suministrada por parte de la IPS, la cual se organizó y depuró en una base de datos en Microsoft Excel 2019, teniendo en cuenta los criterios de inclusión antes mencionados. Cada una de las variables que se incluyeron fueron operacionalizadas. (ver anexo: tabla 14).

Luego, con ayuda del programa estadístico SAS Studio se hicieron los análisis e interpretaciones correspondientes. Se calcularon las frecuencias y los porcentajes de las variables para obtener información descriptiva de los datos. Además, se realizaron las pruebas estadísticas del modelo y las estimaciones de los coeficientes de este para tal propósito, adoptándose como indicador de significancia estadística un  $p < 0,05$ .

Se midió el grado de asociación entre las reacciones adversas asociadas a los medicamentos utilizados para tratamiento del COVID-19 y las complicaciones en pacientes de una IPS de Colombia, aplicando la prueba chi-cuadrado de Pearson.

Se utilizó estadística descriptiva teniendo en cuenta frecuencias y porcentajes, para la variable de respuesta COMPLICACIÓN la cual es ordinal, se usó el modelo de regresión logística ordinal de odds proporcional.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En respuesta a los objetivos planteados se realizó inicialmente la caracterización de la población, la cual consistió en un análisis de índole esencialmente descriptivo, donde se tuvo en cuenta género, edad y días de estancia en la IPS, lo cual se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Caracterización de la población estudiada**

Variable		Medida de resumen
<b>Género</b>	n(%)	110
	MASCULINO	65 (59%)
	FEMENINO	45 (41%)
<b>Edad</b>	(Años) (Media)	59
	<b>Tiempo de estancia (días)</b>	(Media)

Las características clínicas de los primeros 425 casos de COVID-19 en el mundo tenían una media de edad de 59 años, con rangos entre 15 y 89 años, de los cuales el 56% correspondieron al género masculino. En principio, no se reportaron menores de 15 años y se observó mayor gravedad en pacientes de edad avanzada y quienes presentaban alguna comorbilidad<sup>31</sup>.

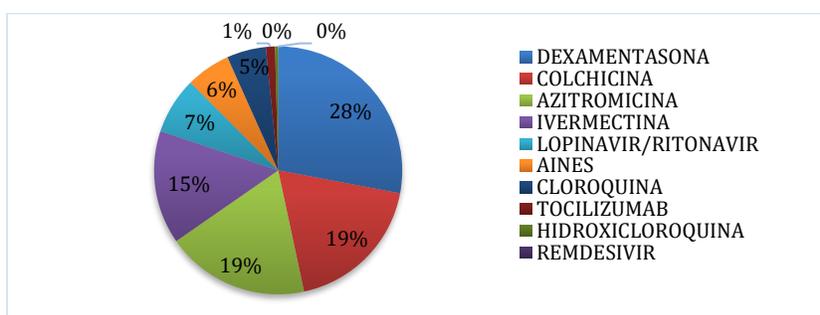
En este estudio se encontró una tendencia similar descrita en la tabla 1, el mayor porcentaje de pacientes atendidos en la IPS correspondió al género masculino con un 59% y un menor porcentaje del 41% correspondió al género femenino, la media de estancia en la IPS fue 8,7 días, se observó mayor gravedad en pacientes de edad avanzada lo cual se muestra en la tabla 4, cabe recordar que toda la población estudiada presentó alguna comorbilidad, ya que este fue uno de los criterios de inclusión.

Teniendo en cuenta que la población objeto de estudio estuvo constituida por 110 pacientes, se aclara que hubo pacientes a los que se les administró varios de los medicamentos estudiados, la tabla 2 y la figura 1 muestran la frecuencia de administración de los medicamentos de manera individual y su respectivo porcentaje.

**Tabla 2. Frecuencia de administración de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19**

MEDICAMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DEXAMENTASONA	72	28.0%
COLCHICINA	48	18.7%
AZITROMICINA	48	18.7%
IVERMECTINA	38	14.8%
LOPINAVER/RITONAVIR	19	7.4%
AINES	15	5.8%
CLOROQUINA	13	5.1%
TOCILIZUMAB	3	1.2%
HIDROXICLOROQUINA	1	0.4%
REMDESIVIR	0	0.0%
Total	257	100%

**Figura 1. Frecuencia de administración de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19**



Al inicio de la pandemia no se había descubierto un tratamiento específico contra el COVID-19 que estuviera respaldado por suficiente evidencia científica, debido a esto, diversos países se conjuntaron para reducir y contener la propagación del virus, realizaron múltiples esfuerzos para descubrir un tratamiento definitivo que mejorara las condiciones de salud de la población, hasta ese momento fue dirigido hacia el manejo y contención de los síntomas, mediante terapia antiviral y transfusión de plasma. Es así como se empezaron a emplear fármacos que habían sido efectivos en otras enfermedades similares al COVID-19 como los antivirales (remdesivir, ribavirina, lopinavir-ritonavir, favipiravir, oseltamivir, umifenovir), antipalúdicos (Cloroquina [CQ] e hidroxiclороquina [HCQ]), agentes inmunomoduladores (Tocilizumab [TCZ] interferones, transfusiones de plasma) y agentes coadyuvantes (Aзитromicina [AZI], corticosteroides [CST]), entre otros<sup>32</sup>.

En este estudio se observó que los medicamentos utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento del Covid-19 en la IPS fueron la dexametasona (28.0%), seguido de la azitromicina y colchicina con (18.7%) cada uno y la ivermectina (14.8%).

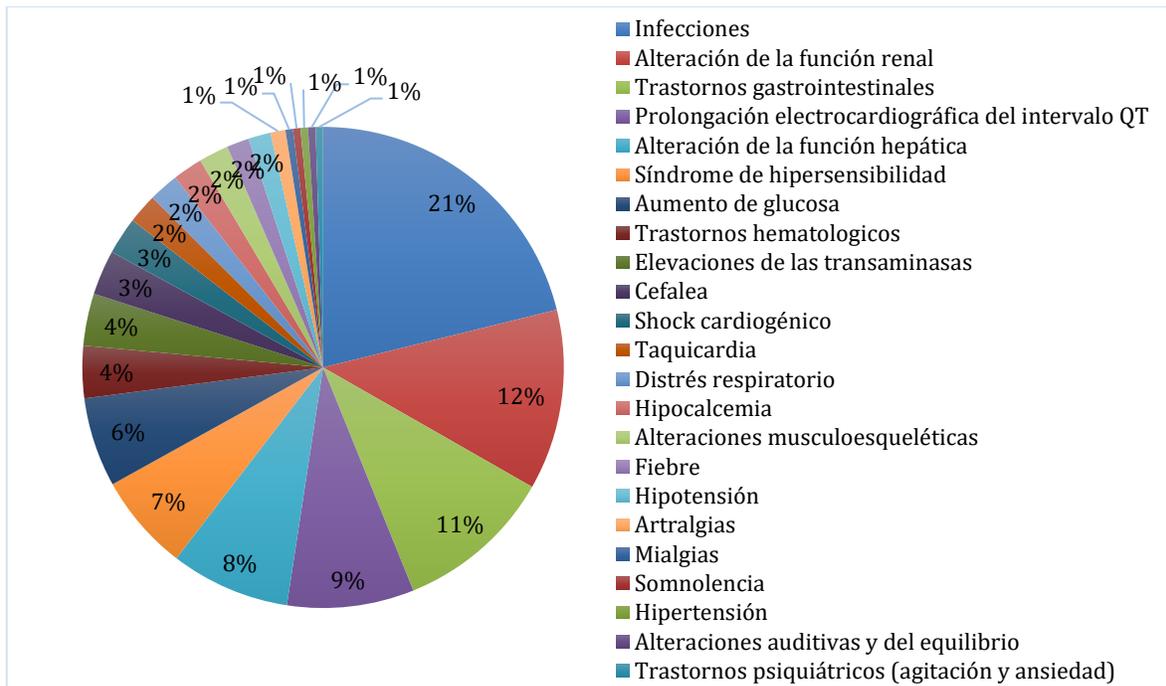
En respuesta al objetivo número 1 se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica de las reacciones adversas asociadas a los principales medicamentos propuestos para tratar el COVID-19, para su posterior identificación en la población objeto de estudio. Las RAMs encontradas en las historias clínicas se encuentran consignadas en la tabla 3 y la figura 2 con sus respectivas frecuencias.

**Tabla 3. RAMs descritas en la población objeto de estudio**

<b>MEDICAMENTO (número total de RAM)</b>	<b>FRECUENCIA (%)</b>	<b>RAM</b>	<b>FRECUENCIA</b>
<b>CLOROQUINA (n=17) 8.5%</b>	<b>13 (5.1%)</b>	Prolongación electrocardiográfica del intervalo QT	6
		Trastornos digestivos (náuseas, vómitos y diarrea)	2
		Discrasias sanguíneas	2
		Alteración de la función hepática	1
		Síndrome de hipersensibilidad sistémico inducido por fármacos o síndrome DRESS	1
		Anafilaxia	5
<b>HIDROXICLOROQUINA (n=3) 1.5%</b>	<b>1 (0.4%)</b>	Prolongación electrocardiográfica del intervalo QT	1
		Discrasias sanguíneas	1
		Anafilaxia	1
<b>IVERMECTINA (n=21) 10.6%</b>	<b>38 (14.8%)</b>	Fiebre	3
		Mialgias	1
		Cefalea	1
		Síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal)	2
		Artralgias	1
		Somnolencia	1
		Elevaciones transitorias de las transaminasas	6
		Hipotensión ortostática	1
		Prolongación electrocardiográfica del intervalo QT	1
		Taquicardia	4
<b>COLCHICINA (n=37) 18.6%</b>	<b>48 (18.7%)</b>	Síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal)	4
		Hipotensión	2
		Shock cardiogénico	5
		Distrés respiratorio	4
		Insuficiencia renal	11
		Daño hepático	7
<b>TOCILIZUMAB (n=5) 2.5%</b>	<b>3 (1.2%)</b>	Infeciones del tracto respiratorio superior	3
		Hipertensión	1
		Elevación de la alanina aminotransferasa	1

<b>LOPINAVIR/RITONAVIR</b> (n=12) 6.0%	<b>19</b> (7.4%)	Trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos)	3
		Prolongación electrocardiográfica del intervalo QT	7
		Alteraciones hepáticas	2
<b>REMDESIVIR</b> (n=0) 0.0%	<b>0</b> (0.0%)		0
<b>DEXAMETASONA</b> (n=63) 31.7%	<b>72</b> (28.0%)	Infecciones	39
		Aumento de glucosa	12
		Trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos)	4
		Cefalea	4
		Alteraciones musculoesqueléticas	4
<b>AZITROMICINA</b> (n=15) 7.5%	<b>48</b> (18.7%)	Efectos adversos gastrointestinales (colitis por <i>Clostridioides difficile</i> es la más grave)	2
		Hepatotoxicidad en forma de ictericia colestásica	6
		Prolongación del intervalo QT	2
		Cefalea	1
		Alteraciones auditivas y del equilibrio	1
		Trastornos psiquiátricos (agitación y ansiedad)	1
		Artralgias	1
		Erupciones cutáneas	1
<b>AINES</b> (n=26) 13.1%	<b>15</b> (5.8%)	Gastrointestinales Lesión de la mucosa gastroduodenal (de irritación a úlcera) Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal Hemorragia digestiva Perforación	4
		Renales Disminución del aclaramiento de la creatinina Alteraciones de la homeostasis hidroelectrolítica Retención urinaria, edema, hipertensión Insuficiencia renal aguda Síndrome nefrótico y nefritis aguda intersticial Papilitis necrosante y nefropatía analgésica	13
		Hematológicas Agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica	4
		Reacciones de hipersensibilidad Rinitis, asma Rash cutáneo, urticaria Angioedema, anafilaxia	5
<b>Total: 100%</b>	<b>Total: 100%</b>		<b>Total: 199</b>

**Figura 2. Reacciones adversas asociadas a los fármacos en pacientes con COVID-19 atendidos en la IPS**



Todos los medicamentos estudiados y administrados a los pacientes con COVID-19 produjeron en ellos una o varias reacciones adversas, esto tiene relación con las recomendaciones entregadas al inicio de la pandemia, tanto a nivel nacional e internacional, en donde se sugería el empleo de fármacos de manera empírica según experiencia y disponibilidad, sin existir estudios controlados que demostraran su eficacia y seguridad<sup>21</sup>, el uso de estos medicamentos sin suficiente conocimiento científico se relaciona con las reacciones adversas potencialmente graves presentadas en nuestra población objeto de estudio, considerando que fueron pacientes que presentaron comorbilidades importantes como: diabetes, obesidad, hipotiroidismo, EPOC, HTA, ASMA, enfermedad o insuficiencia cardíaca, enfermedad o insuficiencia renal, inmunosupresión (cáncer, VIH/SIDA, tuberculosis).

Las RAMs presentadas con mayor frecuencia fueron las infecciones (21%), seguida de alteraciones de la función renal (12%), luego trastornos gastrointestinales (11%) y prolongación electrocardiográfica del intervalo QT (9%).

En respuesta al objetivo número 2 se revisaron las historias clínicas con el fin de conocer los resultados de laboratorio clínico realizados a cada paciente durante su estancia hospitalaria y la rotación de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19, para poder evaluar su efectividad.

**Tabla 4. Rotación (días) de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19**

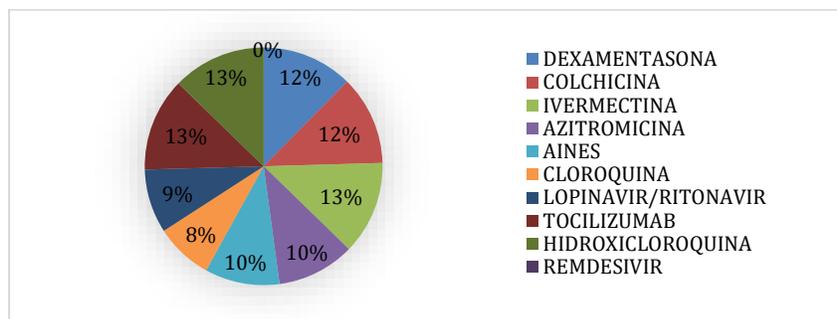
PACIENTE	EDAD (AÑOS)	DEXAMETASONA	COLCHICINA	IVERMECTINA	AZITROMICINA	AINES	CLOROQUINA	LOPINAVIR/RITONAVIR	TOCILIZUMAB	HIDROXICLOROQUINA	REMDESIVIR	ESTADO FINAL
1	83	0	0	0	7	7	0	7	0	0	0	FALLECIDO
2	83	0	0	0	7	0	5	0	0	0	0	FALLECIDO
3	67	0	0	0	4	4	4	4	0	0	0	FALLECIDO
4	30	0	0	0	7	0	6	5	0	0	0	VIVO
5	54	0	0	0	7	0	4	4	0	0	0	VIVO
6	38	0	0	0	7	7	7	7	0	0	0	VIVO
7	84	0	0	0	7	0	5	7	0	0	0	VIVO
8	73	0	0	0	0	0	0	9	2	0	0	VIVO
9	75	0	0	0	7	7	7	11	0	0	0	FALLECIDO
10	71	0	0	0	3	0	3	4	0	0	0	VIVO
11	90	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	FALLECIDO
12	54	0	0	0	7	0	5	8	0	0	0	VIVO
13	59	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	VIVO
14	54	0	0	0	7	0	5	8	0	0	0	VIVO
15	71	0	0	0	3	0	3	3	0	0	0	FALLECIDO
16	59	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	VIVO
17	88	0	7	0	7	0	0	0	0	0	0	FALLECIDO
18	63	0	5	4	5	0	0	0	0	0	0	VIVO
19	71	12	22	5	3	3	0	0	0	0	0	VIVO
20	72	0	19	0	3	0	0	0	0	0	0	VIVO
21	57	0	2	3	5	0	0	0	0	0	0	VIVO
22	53	0	0	0	5	0	0	2	0	0	0	VIVO
23	51	0	8	3	7	0	0	0	0	0	0	VIVO
24	88	0	7	3	8	8	0	0	0	0	0	VIVO
25	55	0	21	3	6	0	0	0	0	0	0	VIVO
26	84	0	0	0	7	0	0	10	0	0	0	VIVO
27	61	15	15	0	7	0	0	0	0	0	0	VIVO
28	36	0	6	3	6	6	0	0	0	0	0	VIVO
29	69	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
30	71	6	0	6	6	0	0	0	0	0	0	VIVO
31	52	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0	VIVO
32	51	17	0	0	3	0	0	0	0	0	0	VIVO
33	60	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	VIVO
34	35	13	13	13	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
35	73	0	3	10	0	10	0	0	0	0	0	VIVO
36	54	7	7	7	7	0	0	0	0	0	0	VIVO
37	48	8	0	0	8	0	0	0	0	0	0	VIVO
38	77	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
39	51	7	0	5	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
40	60	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
41	50	7	7	0	2	0	0	0	0	0	0	VIVO
42	79	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
43	80	18	18	3	7	18	0	0	0	0	0	VIVO
44	70	0	0	0	16	12	0	0	0	0	0	VIVO
45	65	0	10	4	6	0	0	0	0	0	0	VIVO
46	74	0	8	4	7	2	0	0	0	2	0	VIVO
47	66	7	7	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
48	66	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
49	41	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
50	50	11	11	3	0	0	0	11	0	0	0	VIVO

51	82	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
52	48	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
53	42	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
54	46	6	7	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
55	53	13	0	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
56	76	13	0	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
57	61	9	9	0	0	0	0	0	2	0	0	VIVO
58	31	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
59	61	6	6	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
60	36	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
61	36	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
62	81	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	FALLECIDO
63	50	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
64	72	12	16	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
65	74	10	2	2	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
66	37	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
67	51	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
68	51	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
69	87	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	FALLECIDO
70	66	9	0	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
71	66	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
72	85	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
73	43	21	0	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
74	25	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
75	65	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
76	31	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
77	40	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
78	66	9	9	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
79	56	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
80	71	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
81	66	13	0	0	8	0	0	0	0	0	0	VIVO
82	58	7	0	0	0	6	0	0	0	0	0	VIVO
83	80	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
84	53	7	0	0	0	5	0	0	0	0	0	VIVO
85	66	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
86	70	15	0	9	9	18	0	0	0	0	0	VIVO
87	63	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
88	49	14	0	0	0	0	0	0	4	0	0	VIVO
89	62	9	0	0	3	0	0	0	0	0	0	VIVO
90	54	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
91	48	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
92	37	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
93	41	7	5	7	7	0	0	0	0	0	0	VIVO
94	53	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
95	46	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
96	32	7	4	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
97	56	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
98	31	7	7	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
99	85	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
100	86	0	0	0	3	0	3	3	0	0	0	FALLECIDO
101	62	6	0	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
102	57	9	7	0	2	0	0	0	0	0	0	VIVO
103	61	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
104	62	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
105	61	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	VIVO
106	31	5	0	0	3	0	0	0	0	0	0	VIVO
107	81	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
108	37	0	0	0	5	0	7	7	0	0	0	VIVO
109	41	6	7	3	0	0	0	0	0	0	0	VIVO
110	54	7	0	3	3	0	0	0	0	0	0	VIVO
Medicamento 1			Medicamento 2				Medicamento 3				Medicamento 4	

**Tabla 5. Media de la rotación farmacológica (días) y efectividad (%) de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19**

MEDICAMENTO	FRECUENCIA	ROTACIÓN FARMACOLÓGICA (Media) (Días)	No PACIENTES FALLECIDOS	No PACIENTES ALTA CLINICA	EFFECTIVIDAD DEL MEDICAMENTO (%)
DEXAMENTASONA	72	8	2	70	97,2%
COLCHICINA	48	7	2	46	95,8%
IVERMECTINA	38	4	0	38	100,0%
AZITROMICINA	48	6	8	40	83,3%
AINES	15	8	3	12	80,0%
CLOROQUINA	13	5	5	8	61,5%
LOPINAVIR/RITONAVIR	19	6	6	13	68,4%
TOCILIZUMAB	3	3	0	3	100,0%
HIDROXICLOROQUINA	1	2	0	1	100,0%
REMDESIVIR	0	0	0	0	0,0%

**Figura 3. Efectividad (%) de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19**



La falta de un tratamiento respaldado por suficiente evidencia científica en ese momento llevó al personal de la salud de la IPS al empleo de diferentes pautas terapéuticas y modificaciones rápidas de los protocolos, es decir, el médico tratante a partir de los resultados obtenidos de los paraclínicos realizados a los pacientes a lo largo su estancia hospitalaria rotaba los medicamentos.

Es de resaltar que la evidencia científica ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas. La fase inicial está caracterizada por una elevada carga vírica, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo (lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina). En una segunda fase, predomina la respuesta inflamatoria (incluso hablándose de tormenta de citoquinas), donde los fármacos antiinflamatorios tienen mayor importancia (dexametasona, AINES) y un tratamiento inmunomodulador (colchicina, tocilizumab)<sup>9</sup>, sin embargo, en la mayoría de los casos no se tuvo en cuenta esta información por lo mencionado anteriormente, lo cual pudo afectar la efectividad de algunos

medicamentos en el tratamiento del COVID 19. Además, los resultados mostraron que la combinación de la cloroquina con la azitromicina no se asoció a mejoría en la mortalidad hospitalaria. Por tanto, es necesario generar más evidencia al respecto, teniendo en cuenta que tanto la cloroquina como la azitromicina se asocian con la prolongación del intervalo QT y un tratamiento simultáneo con estos medicamentos agrava la situación de salud del paciente<sup>33</sup>.

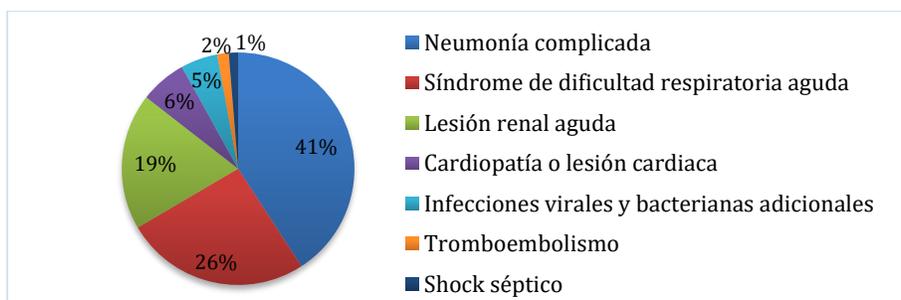
Para dar respuesta al objetivo número 3 se revisó la información descrita en las historias clínicas de la población de estudio y los medicamentos empleados para el tratamiento de COVID-19 de acuerdo con su frecuencia, encontrándose las siguientes complicaciones consignadas en la tabla 6 y la figura 4.

**Tabla 6. Complicaciones descritas en la población objeto de estudio**

<b>MEDICAMENTO (número total de complicaciones) %</b>	<b>FRECUENCIA (%)</b>	<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>FRECUENCIA</b>
<b>CLOROQUINA (n=24) 7.7%</b>	<b>13 (5.1%)</b>	Neumonía complicada	10
		Cardiopatía o lesión cardíaca	2
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	5
		Infecciones virales y bacterianas adicionales	7
<b>HIDROXICLOROQUINA (n=2) 0.6%</b>	<b>1 (0.4%)</b>	Cardiopatía o lesión cardíaca	1
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	1
<b>IVERMECTINA (n=50) 16.1%</b>	<b>38 (14.8%)</b>	Neumonía complicada	19
		Shock séptico	1
		Cardiopatía o lesión cardíaca	4
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	16
		Lesión renal aguda	8
		Infecciones virales y bacterianas adicionales	2
<b>COLCHICINA (n=48) 15.4%</b>	<b>48 (18.7%)</b>	Neumonía complicada	18
		Shock séptico	2
		Cardiopatía o lesión cardíaca	1
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	15
		Tromboembolismo	1
		Lesión renal aguda	9
		Infecciones virales y bacterianas adicionales	2
	<b>3 (1.2%)</b>	Neumonía complicada	2
		Cardiopatía o lesión cardíaca	1

<b>TOCILIZUMAB</b> (n=5) 1.6%		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	1
		Lesión renal aguda	1
<b>LOPINAVIR/RITONAVIR</b> (n=19) 6.1%	<b>19</b> (7.4%)	Neumonía complicada	8
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	5
		Lesión renal aguda	6
<b>REMDESIVIR</b> (n=0) 0.0%	<b>0</b> (0.0%)		0
<b>DEXAMETASONA</b> (n=72) 23.2%	<b>72</b> (28.0%)	Neumonía complicada	39
		Shock séptico	1
		Cardiopatía o lesión cardíaca	3
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	8
		Tromboembolismo	2
		Lesión renal aguda	15
		Infecciones virales y bacterianas adicionales	4
<b>AZITROMICINA</b> (n=54) 17.4%	<b>48</b> (18.7%)	Neumonía complicada	17
		Cardiopatía o lesión cardíaca	5
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	18
		Tromboembolismo	1
		Lesión renal aguda	12
		Infecciones virales y bacterianas adicionales	1
<b>AINES</b> (n=37) 11.9%	<b>15</b> (5.8%)	Neumonía complicada	14
		Cardiopatía o lesión cardíaca	3
		Síndrome de dificultad respiratoria aguda	11
		Tromboembolismo	1
		Lesión renal aguda	8
<b>Total: 100%</b>	<b>Total: 100%</b>		<b>Total: 311</b>

**Figura 4. Complicaciones descritas en la población objeto de estudio**



De acuerdo con la información descrita en la tabla y la figura 4, las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia en la población objeto de estudio fueron: neumonía complicada (41%), luego síndrome de dificultad respiratoria aguda (26%) y lesión renal aguda (19%).

En la realización de este estudio, se utilizó un método estadístico inferencial en el cual se buscó determinar la asociación existente entre las reacciones adversas a los medicamentos empleados en el tratamiento del COVID-19, explicadas en el objetivo número 1 y las complicaciones detectadas, para lo cual se consideraron dos variables: RAM y COMPLICACIONES, que se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7. Hoja de código para el conjunto de datos**

VARIABLES	DEFINICIÓN	CÓDIGO/VALORES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
COMPLICACIONES	Representa el estado del paciente cuando recibe la terapia farmacológica durante el tratamiento. Variable cualitativa con escala ordinal.	0: Ninguna	6	6 %
		1: Alguna	94	85 %
		2: Muerte	10	9%
RAM	Indica la presencia de reacciones adversas a los medicamentos que el paciente recibió como terapia farmacológica para tratar el COVID-19. Variable cualitativa con escala nominal.	0: No	26	27 %
		1: Sí	84	73 %

Antes de construir el modelo, se analizó la asociación entre estas dos variables. La Tabla 8 presenta la tabla de contingencia de las variables, la prueba chi-cuadrado de Pearson que produjo los valores  $\chi^2(2) = 5.4417$  ( $p = 0,06 > 0,05$ ) resultando dicha asociación marginalmente significativa, la prueba de razón de verosimilitud (Likelihood Ratio, LR, en inglés) que produjo los valores  $\chi^2(2) = 7.3835$  ( $p < 0,05$ ) resultando que dicha asociación fue estadísticamente significativa y el coeficiente V de Cramer como un indicador de que tal asociación pasa de débil a moderada.

La Figura 5 proporcionó el gráfico de barras de la tabla de contingencia.

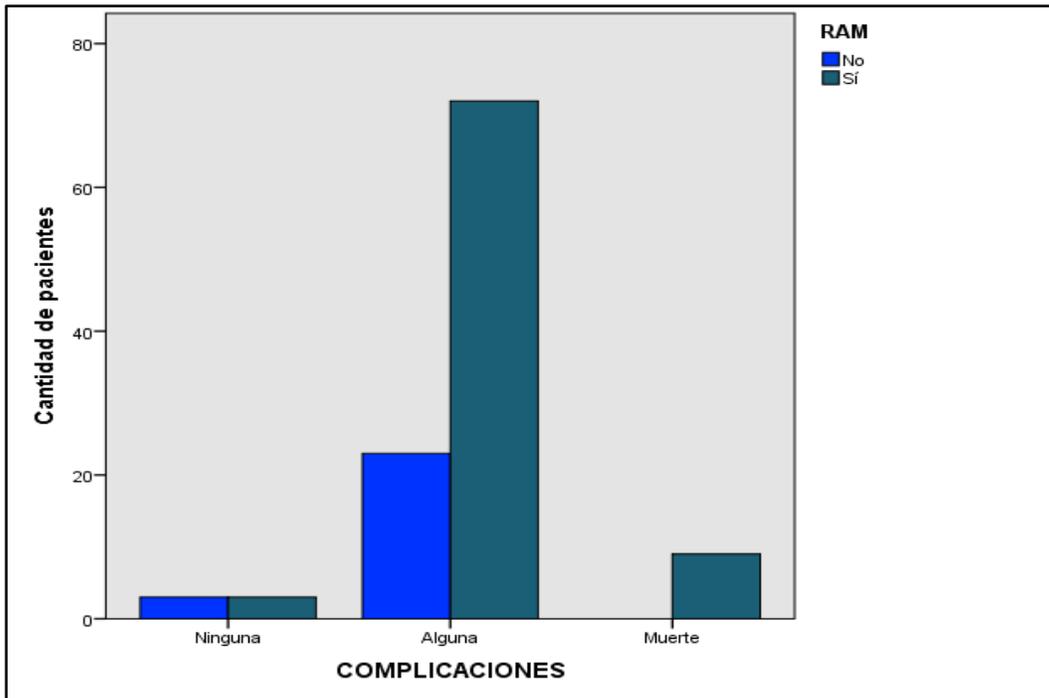
**Tabla 8. Asociación entre las complicaciones y las reacciones adversas de los medicamentos en pacientes con COVID-19**

Frecuencia Porcentaje Pct fila Pct col	Tabla de RAM por COMPLICACIONES				
	RAM(RAM)	COMPLICACIONES(COMPLICACIONES)			Total
		0	1	2	
0	3	23	0	26	
	2.73	20.91	0.00	23.64	
	11.54	88.46	0.00		
	50.00	24.47	0.00		
1	3	71	10	84	
	2.73	64.55	9.09	76.36	
	3.57	84.52	11.90		
	50.00	75.53	100.00		
<b>Total</b>	6	94	10	110	
	5.45	85.45	9.09	100.00	

Estadísticos para la tabla de RAM por COMPLICACIONES			
Estadístico	DF	Valor	Prob
Chi-cuadrado	2	5.4417	0.0658
Chi-cuadrado de ratio de verosimilitud	2	7.3835	0.0249
Chi-cuadrado Mantel-Haenszel	1	5.3902	0.0202
Coeficiente Phi		0.2224	
Coeficiente de contingencia		0.2171	
V de Cramer		0.2224	

**Figura 5. Asociación entre las reacciones adversas a los medicamentos y las complicaciones en pacientes con COVID-19**



Luego se pasó a la construcción del modelo, este incluyó una sola variable explicativa mostrada en la Tabla 7, a saber, la variable RAM. La Tabla 9, mostró los resultados del ajuste del modelo odds proporcional para la variable explicativa RAM, que resultó significativo en virtud de que la prueba de razón de verosimilitud del modelo y la prueba Wald de significancia del coeficiente lo fueron (ver Tabla 10). Considerando que las complicaciones de los pacientes se midieron en tres categorías como 0, 1 y 2, con la opción descendente (descending en inglés) en SAS, “Intercept 2” corresponde al intercepto para el logit de la probabilidad acumulativa  $P(Y \geq 2)$  e “Intercept 1” al intercepto para el logit de la probabilidad acumulativa  $P(Y \geq 1)$ . El efecto de la variable explicativa RAM (Coef.) puede ser interpretado como la contribución de ella al logit de las probabilidades acumulativas<sup>35-37</sup>.

**Tabla 9. Modelo de regresión logística ordinal ajustado**

Análisis de estimación de verosimilitud máxima						
Parámetro		DF	Estimación	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept	2	1	-3.7413	0.7654	23.8947	<.0001
Intercept	1	1	1.8499	0.5433	11.5935	0.0007
RAM		1	1.6761	0.7474	5.0299	0.0249

**Tabla 10. Pruebas de significancia estadística del modelo ajustado**

Test de hipótesis nula global: BETA=0			
Test	Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq
Ratio de verosim	5.8478	1	0.0156
Puntuación	5.4343	1	0.0197
Wald	5.0299	1	0.0249

Además, el modelo debe verificar un supuesto conocido como supuesto de odds proporcional. La tabla 11 mostró que el Score Test indica que este supuesto se validó para el modelo<sup>34-36</sup>, sugiriendo que el efecto de la variable explicativa (coeficiente) fuera el mismo para cada uno de los dos logits (ecuaciones del modelo).

**Tabla 11. Score Test para validar el supuesto de odds proporcional**

Test de puntuación para la suposición de disparidad proporcional		
Chi-cuadrado	DF	Pr > ChiSq
0.9228	1	0.3368

La Tabla 12 mostró la evaluación del riesgo de contraer complicaciones dado que un paciente presentó reacción adversa a algún medicamento. En términos de las odds ratios [OR = exp (Coef.)], un paciente que presentó reacción adversa a algún medicamento fue poco más de cinco veces (OR=5,34) más propenso de tener complicaciones (o la muerte) en comparación con uno que no la haya presentado. De hecho, los pacientes que presentaron reacciones adversas a los medicamentos mostraron una alta probabilidad de presentar alguna complicación [ P(Y=1) = 0.8589, para RAM=1]; ésta y el resto de las probabilidades estimadas se pueden observar en la Tabla 13.

**Tabla 12. Estimación del riesgo de contraer complicaciones mediante el uso del odds ratio (OR)**

Estimadores de ratio de probabilidades			
Efecto	Estimador de punto	Límites de confianza de Wald al 95%	
RAM	5.345	1.235	23.125

El modelo utilizado en este estudio proporcionó una medida que permitió evaluar el riesgo de contraer complicaciones (o la muerte) entre aquellos pacientes que presentaron reacciones adversas a los medicamentos para tratar el COVID-19 y los que no.

**Tabla 13. Estimación de las probabilidades acumulativas y puntuales**

COMPARACIÓN	Y>=2	Y>=1	Y=0	Y=1	Y=2
<b>RAM=1</b>					
LOGIT ACUMULATIVO	-2,065147	3,526015			
ODDS ACUMULATIVO	0,1267	33,9882			
PROB. ACUMULATIVA	0,1125	0,9714			
PROB. PUNTUAL			0,0286	0,8589	0,1125
<b>RAM=0</b>					
LOGIT ACUMULATIVO	-3,741265	1,849897			
ODDS ACUMULATIVO	0,0237	6,3591			
PROB. ACUMULATIVA	0,02317	0,8641			
PROB. PUNTUAL			0,0232	0,8409	0,1359
<b>OR</b>	<b>5,34</b>	<b>5,34</b>			

## 7. CONCLUSIONES

- El mayor porcentaje de pacientes atendidos en la IPS correspondió al género masculino con un 59% y un menor porcentaje del 41% correspondió al género femenino.
- Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento del Covid-19 en la IPS fueron la dexametasona (28.0%), seguido de la azitromicina y colchicina con (18.7%) cada uno y la ivermectina (14.8%).
- Las RAMs presentadas con mayor frecuencia fueron las infecciones (21%), seguida de alteraciones de la función renal (12%), luego trastornos gastrointestinales (11%) y prolongación electrocardiográfica del intervalo QT (9%).
- La rápida evolución de la pandemia del COVID-19 representó un reto sociosanitario sin precedentes en nuestra generación. De hecho, se puede afirmar que la realidad clínica estuvo muy por delante de la capacidad para generar evidencia científica de calidad sobre potenciales tratamientos contra la enfermedad, por lo que la comunidad médica considero el uso de medicamentos off label sin un claro beneficio y con reacciones adversas potencialmente graves para nuestra población objeto de estudio, teniendo en cuenta que fueron pacientes que presentaron comorbilidades.
- Solo el 6% de los pacientes estudiados presentaron un buen grado de adherencia a su tratamiento farmacológico en términos de efectividad y seguridad.
- Las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia en la población objeto de estudio fueron: neumonía complicada (41%), luego síndrome de dificultad respiratoria aguda (26%) y lesión renal aguda (19%).
- El método utilizado permitió evidenciar que las reacciones adversas a los medicamentos utilizados para el tratamiento de pacientes con COVID-19 inciden, en términos probabilísticos, en las complicaciones presentadas durante el tratamiento. Además, el modelo proporcionó una medida que permitió evaluar el riesgo de contraer complicaciones (o la muerte) entre aquellos pacientes que presentaron reacciones adversas a los medicamentos para tratar el COVID-19 y los que no.

## **8. RECOMENDACIÓN**

Las estrategias de tratamiento del COVID-19 o de cualquier otra patología deberían basarse en la consideración, riesgo/beneficio. Es decir, el beneficio debe superar los riesgos asociados a las posibles reacciones adversas que podrían conllevar a los pacientes a presentar complicaciones en su estado de salud, por lo que es preciso una individualización terapéutica que tenga en cuenta el riesgo de toxicidad.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización panamericana de la salud. Coronavirus. [Consultado 28 Jun 2021]; Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>
2. Organización mundial de la salud. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Consultado 26 Oct 2020]; Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
3. Organización mundial de la salud. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD de los MEDICAMENTOS. Sistema de notificación para el público en general. [Consultado 28 Oct 2020]; Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHO\\_UMC\\_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO_UMC_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf?ua=1)
4. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2021 [cited 21 April 2021]. Available from: [https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario\\_cancer/def/complicacion](https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario_cancer/def/complicacion)
5. Instituto nacional del cáncer. Publicaciones. Diccionario del cáncer. Medicamento; [Consultado 28 Oct 2020]; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/medicamento>
6. Ibarzaballachada G. Reacciones adversas a medicamentos en un hospital de media-larga estancia. *Metas Enferm* 2015; 18(4): 19-24
7. Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. WHO. Report number: 1, 2020. [Consultado el 29 de Oct 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4)
8. Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J. et al. Una revisión completa de las características de COVID-19. *BiolProced Online* 22, 19 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>
9. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405–407.
10. Riley K., Schwager Z., Stern M., Vleugels R.A., Femia A. Assessment of antimalarial therapy in patients who are hypersensitive to hydroxychloroquine. *JAMA Dermatol*. 2019;155:491–493.
11. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney

- Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.
12. Girijala R.L., Siddiqi I., Kwak Y., Wright D., Patel D.B., Goldberg L.H. Pustular DRESS syndrome secondary to hydroxychloroquine with EBV reactivation. *J Drugs Dermatol.*
  13. Donado C.D., Díez E.M. Successful desensitization for hydroxychloroquine anaphylaxis. *J Rheumatol.* 2010;37:1975–1976.
  14. Oliva Marín JE. Posibles. Estrategias de tratamiento para COVID-19. *Alerta* 2020;3(2):87-100. [Consultado 26 Oct 2020]; Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>
  15. Ren L, Xu W, Overton J, Yu S, Chiamvimonvat N, Thai P. Assessment of Chloroquine and Hydroxychloroquine Safety Profiles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology.* 2020;11. [Consultado 26 Oct 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.562777>
  16. Moreno-Brea MR. Aspirin tolerability. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 357-372. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462005000600006](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000600006)
  17. Drugs.com. Ivermectin side effects Disponible en: <https://www.drugs.com/sfx/ivermectin-side-effects.html>
  18. Seegobin K., Bueno E., Maharaj S., Ashby T., Brown M., Jones L. Toxic epidermal necrolysis after ivermectin. *Am J Emerg Med.* 2018;36:887–889. doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.021.
  19. Aroke D., Tchouakam D.N., Awungia A.T., Mapoh S.Y., Ngassa S.N., Kadia B.M. Ivermectin induced Steven-Johnsons syndrome: case report. *BMC Res Notes.* 2017;10:179. doi: 10.1186/s13104-017-2500-5
  20. COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE LA PROVINCIA DE SANTA FE 1ª Circunscripción. Colchicina. Uso en tratamiento de COVID-19 (Off label). 2020.[Consultado 26 Oct 2020]; Disponible en: <https://colfarsfe.org.ar/wp-content/uploads/2020/07/COVID-19.-Colchicina.pdf>
  21. Herrera-Lasso Regás V, DordalCulla M, LeonartBellfill R. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Medicina Clínica.* 2020
  22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el->

manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/

23. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics Some Drugs Being Considered for Treatment of COVID-19. Repurposed Drugs. 2020 Disponible en: <https://secure.medicalletter.org/w1919a>.
24. Cortellini G., Mascella F., Simoncelli M., Lippolis D., Focherini M.C., Cortellini F. Effective desensitization to tocilizumab in delayed hypersensitivity reaction. *Pharmacology*. 2018;102:114–116. doi: 10.1159/000490419
25. Park E.H., Lee E.Y., Shin K., Kim H.A. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40:791–798. doi: 10.1007/s00296-019-04456-9
26. Manfredi R., Sabbatani S., Bergonzi S. Clinical ritonavir and lopinavir hypersensitivity confirmed by a specific in vitro cellular allergen stimulation test. *Curr HIV Res*. 2007;5:440–442. doi: 10.2174/157016207781023956.
27. Seegobin K., Bueno E., Maharaj S., Ashby T., Brown M., Jones L. Toxic epidermal necrolysis after ivermectin. *Am J Emerg Med*. 2018;36:887–889. doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.021
28. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
29. Kang S.Y., Sohn K.H., Lee J.O., Kim S.H., Cho S.H., Chang Y.S. Intravenous tacrolimus and cyclosporine induced anaphylaxis: what is next? *Asia Pac Allergy*. 2015;5:181–186. doi: 10.5415/apallergy.2015.5.3.181.
30. Manfredi R., Sabbatani S., Bergonzi S. Clinical ritonavir and lopinavir hypersensitivity confirmed by a specific in vitro cellular allergen stimulation test. *Curr HIV Res*. 2007;5:440–442. doi: 10.2174/157016207781023956.
31. Aragón Nogales R, Vargas Almanza I, Miranda Novales M. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr*. 2019; 86(6):213-8. DOI:10.35366/91871. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_nlinks&pid=S0124-0064202000060020900011&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S0124-0064202000060020900011&lng=en)
32. Melendrez Arango E., Durán Aguirre M., Quiñones Lucero L., Peralta Peña S., Vargas M. Tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19: una revisión integradora. *Sanus vol.6 Sonora ene./dic. 2021 Epub 08-Abr-2022*. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-)

60942021000100205&lng=es&nrm=iso&tlng=es#B3

33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa>
34. Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000.
35. Kleinbaum D, Klein M. Logistic regression: A self-learning text. 3rd ed. Atlanta: Springer; 2010
36. O'Connell A, Liu X. Model diagnostics for proportional and partial proportional odds models. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*. 2011; 10(1): 139- 175.
37. O'Connell A. Logistic regression models for ordinal variables. Storrs: Sage Publications; 2006.

## 10. ANEXO

**Tabla 14. Operalización de las variables**

<b>Objetivo General:</b> Evaluar las reacciones adversas de los medicamentos utilizados para el tratamiento del COVID-19 en pacientes hospitalizados en una IPS de Colombia.				
Variable	Definición	Tipo	Categoría	Rango
Edad	Número de años cumplidos por el paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años	Pacientes de 18 años hospitalizados en la IPS
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	N/A
Nivel Educativo	Grado más elevado de estudios	Cualitativa nominal	-Educación inicial -Educación preescolar -Educación básica - Educación media -Educación superior	N/A
Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Cualitativa nominal	Soltero Casado Separado Divorciado Viudo	N/A
Estado Socioeconómico	es la jerarquía que tiene una persona o un grupo con respecto a otro o al resto	Cualitativa Ordinal	Alto Medio Bajo	N/A
Situación laboral	Situación en la que se encuentran las	Cualitativa Ordinal	-Trabajador -Empleado -Autónomo	N/A

	personas en edad laboral en relación con el mercado de trabajo.		-Desempleado	
Régimen de afiliación	Vinculación en salud	Cualitativa	Subsidiado Contributivo	N/A
Fecha de diagnóstico de la prueba	Fecha del procedimiento de la muestra	Cuantitativa	Días	Marzo 2020 hasta 9 de MAYO DEL 2021
Fecha Ingreso a Hospitalización	Procedimiento de entrada del paciente al servicio de hospitalización	Cuantitativa	Días	Marzo 2020 hasta 9 de MAYO DEL 2021
Fecha de ingreso a UCI	Procedimiento de entrada del paciente al servicio de UCI	Cuantitativa	Días	Marzo 2020 hasta 9 de MAYO DEL 2021
Fecha Egreso de Hospitalización	Procedimiento de salida del paciente del servicio de hospitalización	Cuantitativa	Días	Marzo 2020 hasta 9 de MAYO DEL 2021
Fecha de Egreso de UCI	Procedimiento de salida del paciente del servicio de UCI	Cuantitativa	Días	Marzo 2020 hasta 9 de MAYO DEL 2021
Tabaquismo	Consumo de cigarrillo	Cualitativa	Fumador(a) No Fumador(a)	N/A
Consumo de alcohol	Consumo de bebidas embriagantes	Cualitativa	Tomador(a) No Tomador(a)	N/A
Antecedentes del paciente	-Procedimientos quirúrgicos  -Enfermedades asociadas o concomitantes  -Terapias Farmacológicas relacionada a la patología base	Cualitativa	-Sí__ Cual__ -No__  -Sí__ Cual__ -No__  -Sí__ Cual__ -No__	N/A

Signos/Síntomas para la COVID-19	Señales que nos permite la identificación después de la exposición de la persona con el virus.	Cuantitativa/ cualitativa	<p><b>Síntomas comunes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre</li> <li>- Tos seca</li> <li>- Cansancio</li> <li>- Pérdida de gusto</li> <li>- Pérdida de olfato</li> </ul> <p><b>Otros síntomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Molestias y dolores</li> <li>-Dolor de garganta</li> <li>- Diarrea</li> <li>-Escalofríos</li> <li>-Goteo nasal</li> <li>-Conjuntivitis</li> <li>-Dolor de cabeza</li> <li>-Erupciones cutáneas o pérdida del color de los dedos de las manos o de los pies</li> </ul> <p><b>Síntomas graves</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dificultad para respirar o sensación de falta de aire</li> <li>-Dolor o presión en el pecho</li> <li>-Incapacidad para hablar o moverse</li> </ul>	N/A
Pruebas de detección	Son las pruebas que se realizan para diagnosticar si la persona tiene la enfermedad después de entrar en contacto con el virus.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pruebas de detección de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa o PCR). (Positivo)</li> <li>-Pruebas de detección de antígeno. (Positivo)</li> <li>-Ambas como prueba confirmatoria (Positivo)</li> </ul>	N/A
Pruebas de laboratorio	Procedimiento exploratorio que ayuda a determinar	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bilirrubina total</li> <li>-Bilirrubina directa</li> </ul>	0,3-1,2 mg/dL

	<p>cómo está funcionando el cuerpo para confirmar o descartar el diagnóstico de COVID-19.</p>		<p>-Bilirrubina Indirecta</p> <p>-Albúmina Sérica</p> <p>-globulina</p> <p>-Dímero D</p> <p>-Ferritina</p> <p>-Fosfatasa alcalina</p> <p>-Leucocitos</p> <p>-Linfocitos</p> <p>-Plaquetas</p> <p>-HB</p> <p>-HCT</p> <p>-Hipoxemia (leve, moderada o severa)</p> <p>-Ligera (PaO2 71-80 mmHg)</p> <p>-Lactato Deshidrogenasa</p> <p>-Alanina Aminotransferasa</p>	<p>0-0,3 mg/dL</p> <p>0,1 a 0,5 mg/dl</p> <p>3,5 a 5,4 g/dL</p> <p>2,5 a 3,5 g/dL</p> <p>≤ 300 ng/mL</p> <p>Mujer: 30-200 ng/mL Hombre: 30-300 ng/mL</p> <p>36-150 U/L</p> <p>&lt; 20 mg/dL</p> <p>0,77-4,5 x 103 células/mcL</p> <p>150-350 x 103/mcL</p> <p>Mujer: 12-16 g/dL Hombre: 14-17 g/dL</p> <p>Mujer: 36-47% Hombre: 41-51%</p> <p>-Moderada (61-70 mmHg)</p>
--	---	--	---	--

			-Aspartato Aminotransferasa -Creatinina -BUN -Troponina  -Tiempo TP y TTP  -Procalcitonina -Proteína C-reactiva  Toponina I: < 0,1 ng/mL Troponina T: ≤ 0,03 ng/mL  PT: 11-13 s PTT: 25-36 s  Entre 0 y 0.5 ng/ml  < 0,5 mg/dL	-Grave (45-60 mmHg) y  -Muy grave (PaO2 < 45 mmHg)  60-160 U/L  0-35U/L  0-35 U/L  0,7-1,3 mg/dL  8-20 mg/dL
Terapia farmacológica	Medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19	Cualitativa	Cloroquina Hidroxicloroquina Ivermectina Colchicina Tocilizumab Lopinavir/ritonavir Remdesivir Dexametasona Azitromicina AINEs	N/A

Dosis/día administración	Cantidad de fármaco que el paciente con pronóstico de COVID-19 recibe para tratar la enfermedad	Cuantitativa	mg/Kg/día	N/A
Reacciones adversas por el medicamento	Respuesta nociva y no intencionada y que se produce a dosis normalmente utilizadas para el tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función fisiológica	Cualitativa	-Nombre del medicamento -Descripción de la reacción adversa -Fecha de inicio -Fecha de finalización -Desenlace de la reacción adversa en el momento de la notificación	N/A
Complicaciones presentadas en paciente con COVID-19	Resultados desfavorables de la enfermedad o el tratamiento afectando negativamente el pronóstico o resultado de la enfermedad.	Cualitativa	-Neumonía complicada. -Shock séptico. -Cardiopatía o lesión cardíaca. -Síndrome de dificultad respiratoria aguda -Tromboembolismo. -Lesión renal aguda -Infecciones virales y bacterianas adicionales	N/A
Secuelas de los pacientes al momento de darle de alta	Aquellas alteraciones en la función o en la forma, que persiste, una vez	Cualitativa	-Disnea -Déficit de la fuerza muscular - Déficit de la función cardíaca	N/A

	terminada la incapacidad		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Afectaciones neurológicas: anosmia o pérdida de olfato</li> <li>-Cefalea</li> <li>-Síndromes de Guillain-Barré</li> <li>-Síndrome de Miller Fisher: dificultad de andar y moverse, no pueda mover los ojos, inestabilidad</li> <li>-Ictus</li> <li>-Fibrosis pulmonar</li> <li>-Secuelas cutáneas: necrosis, urticarias, efluvio telógeno</li> <li>-Afectaciones cardiológicas: miocarditis, muerte súbita, inestabilidad de la enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio o también insuficiencias cardíacas al descompensado, elevaciones de los marcadores de daño miocárdico (troponinas)</li> <li>-Tromboembolismo (arterial y venoso)</li> <li>-Síndrome posttrombótico: dolor, edema, enrojecimiento y tumefacción de la extremidad afecta</li> <li>-Hipertensión pulmonar tromboembólica</li> </ul>	
--	--------------------------	--	---	--