



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas.

Laboratorio de Nuevos Materiales.

“Análisis de las reacciones adversas de los medicamentos utilizados por reposicionamiento como tratamiento para el COVID-19.”

Noviembre 2024

Tesis presentada para obtener el título de:

Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

Presenta:

Fernando Rojas Antonio

Directora de tesis:

D.C Rosa Elena Arroyo Carmona

CO-Directora de tesis:

D.C Celeste Santamaría Juárez

NOVIEMBRE 2024



Facultad de
Ciencias Químicas
BUAP

1. Índice		
1. Índice		1
1.2 Índice de contenidos		3
1.2.1 Índice de gráficos		3
1.2.2 Índice de tablas		6
2 Introducción		9
2.1 ¿Qué sabemos de la COVID-19?.....		11
2.2 Manifestaciones cardiacas producidas por el virus del SARS-CoV-2.....		12
2.3 Manifestaciones de trastornos del oído y del laberinto producidos por el virus del SARS-CoV-2.....		13
2.4 Manifestaciones de trastornos endocrinos producidos por el virus del SARS-CoV-2....		14
2.5 Manifestaciones de trastornos gastrointestinales producidas por el SARS-CoV-2.....		14
2.6 Manifestaciones del sistema inmunológico producidas por el SARS CoV-2		15
2.6.1 Fisiopatología de los macrófagos en COVID-19. Implicado en el síndrome de liberación de citoquinas/síndrome de activación de macrófagos.		15
2.6.2 Papel de las subpoblaciones de macrófagos en la infección por COVID-19		16
2.6.3 Función de los monocitos		16
2.6.4 Neutrófilos en la infección por COVID-19.....		16
2.7 Manifestaciones del metabolismo y nutrición producido por el COVID-19		19
2.7.1 Manifestaciones hepato biliares		19
2.7.2 La obesidad y el COVID-19.....		19
2.8 Manifestaciones del sistema nervioso producidos por el virus del SARS-CoV-2.....		20
2.8.1 Mecanismo de entrada viral al sistema nervioso central		20
2.8.2 Neuro invasión por el torrente sanguíneo (ruta retrograda hematogena)		20
2.8.3 Neuro invasión mediante nervios periféricos (ruta neuronal)		20
2.9 Manifestaciones del sistema renal y urinario creados por el virus del SARS-CoV-2		21
2.9.1 Mecanismos de afección renal durante la infección por COVID-19.....		22
2.10 Manifestaciones de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos producidos por el virus del SARS-CoV-2.....		22
2.10.1 Posibles mecanismos fisiopatológicos de fibrosis por infección de SARS-CoV-2... ..		23
2.11 Manifestaciones del sistema vascular producidos por el virus del SARS-CoV-2.....		24
3 Tratamiento para la infección del COVID-19		25
3.1 Remdesivir		25
3.2 PAXLOVID (nirmatrelvir + ritonavir).....		25

3.3	Molnupiravir	25
4	Medicamentos aprobados por emergencia.	26
4.1	Información de los fármacos aprobados por emergencia para el COVID-19	27
4.1.1	Acetaminofén	27
4.2.2	Ácido acetilsalicílico (AAS).....	27
4.2.3	Azitromicina	27
4.2.4	Baricitinib	28
4.2.5	Ciclosporina	29
4.2.6	Colchicina.....	29
4.2.7	Hidroxicloroquina	29
4.2.8	Ivermectina	30
4.2.9	Metformina	31
4.2.10	Oseltamivir.....	31
4.2.11	Ritonavir	32
5	Antecedentes	32
6	Hipótesis	37
7	Objetivos	37
7.1	Objetivo general	37
7.2	Objetivos específicos	37
8	Marco metodológico	37
9	Criterios de inclusión	39
10	Criterios de exclusión	40
11	Limitantes	40
12	Resultados	41
12.1	Reportes de efectos secundarios durante el uso de fármacos por reposicionamiento para el tratamiento de COVID-19 según el género del paciente, continente de reporte y edad del paciente.	41
12.2	Reportes de RAM durante el uso de fármacos por reposicionamiento para el tratamiento de COVID-19 según el año de reporte.....	42
13	RAM reportadas durante el uso de fármacos por reposicionamiento de acuerdo a la clasificación MedDRA	46
13.1	Reportes de RAM asociados al uso de acetaminofén	46
13.2	RAM reportadas durante el uso de AAS.....	50
13.3	RAM reportadas durante el uso de azitromicina	54
13.4	RAM reportadas durante el uso de baricitinib.....	58

13.5 RAM reportadas durante el uso de ciclosporina	62
13.6 RAM reportadas durante el uso de colchicina	66
13.7 RAM reportadas durante el uso de hidroxiclороquina	70
13.8 Efectos secundarios reportados durante el uso de ivermectina	74
13.9 RAM reportadas durante el uso de metformina	78
13.10 RAM reportadas durante el uso de oseltamivir	82
13.11 Efectos secundarios reportados durante el uso de ritonavir	86
14. Discusión de resultados	93
15. Conclusión	99
16 Bibliografía	99
17.- Anexos	106

1.2 Índice de contenidos

1.2.1 Índice de gráficos

GRÁFICO 1 ESQUEMA DEL VIRUS DEL SARS COV-2: (A) MICROFOTOGRAFÍA DEL VIRIÓN. (B) ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DEL SARS-COV-2, QUE MUESTRA LOS DIFERENTES COMPONENTES ESTRUCTURALES DEL VIRIÓN. UNA DE LAS CARACTERÍSTICAS MÁS DESTACADAS ES LA PRESENCIA DE UNAS PROYECCIONES PROMINENTES O ESPÍCULAS QUE SOBRESALEN DE LA SUPERFICIE VIRAL, Y QUE ESTÁN FORMADAS POR TRÍMEROS DE LA PROTEÍNA S. ESTAS ESPÍCULAS ESTÁN ANCLADAS EN UNA MEMBRANA LIPÍDICA QUE CONSTITUYE LA ENVOLTURA VIRAL. TAMBIÉN EN LA ENVOLTURA HAY OTRAS DOS PROTEÍNAS, LA M Y LA E. AL INTERIOR DE LA ENVOLTURA ESTÁ LA NUCLEOCÁPSIDE VIRAL, LA CUAL ESTÁ CONFORMADA POR EL ÁCIDO NUCLEICO VIRAL Y POR MÚLTIPLES UNIDADES DE LA PROTEÍNA N, ORGANIZADAS EN SIMETRÍA HELICOIDAL, QUE PROTEGEN EL GENOMA (DÍAZ CASTRILLÓN & TORO MONTOYA, 2020). ..	11
GRÁFICO 2. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA. TOMADO DE: (CLEMENTE HERRERA, SÁNCHEZ DE LA TORRE, & ENRÍQUEZ CONTRERAS, 2020).....	13
GRÁFICO 3. FASE INICIAL AGUDA EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV	18
GRÁFICO 4. POTENCIAL RUTA DE INFECCIÓN UTILIZADA POR SARS-COV-2 PARA EL DAÑO NEUROLÓGICO. ENTRADA DIRECTA A TRAVÉS DEL EPITELIO NASAL, AFECTA EL NERVIO OLFATORIO, ATRAVIESA LA PLACA CRIBIFORME, OBTIENE ACCESO AL BULBO OLFATORIO Y SE DISEMINA A OTRAS REGIONES DEL CEREBRO. EN SU CAMINO HACIA EL TEJIDO PULMONAR PUEDE ALCANZAR EL SNC DESDE LA PERIFERIA, A PARTIR DEL NERVIO VAGO Y POSTERIORMENTE UBICARSE EN EL CEREBRO. EN EL CASO DE UNA POSIBLE RUTA HEMATÓGENA, PUEDE DAÑAR Y PERFORAR LA BHE O MOVILIZARSE A TRAVÉS DE LEUCOCITOS, POR UN MECANISMO LLAMADO “CABALLO DE TROYA”. FIGURA TOMADA DE: (VEGA FERNÁNDEZ, SUCLUPE CAMPOS, & AGUILAR GAMBOA, 2021).	21
GRÁFICO 5 UNIDAD DE LESIÓN INICIAL DE LA COVID-19: DURANTE LA LLEGADA DEL VIRUS A LOS ALVEOLOS COMIENZA EL CICLO CELULAR LUEGO DE LA UNIÓN A LOS RECEPTORES ECA2, AL ALCANZAR LOS RECEPTORES ECA2 DEL ENDOTELIO VASCULAR EN EL INTERSTICIO, SE GENERA UNA INFLAMACIÓN QUE AUMENTA EL RIESGO DE UNA LESIÓN VASCULAR CON FORMACIÓN DE TROMBO LOCAL Y MAYOR INFLAMACIÓN INTERSTICIAL. FIGURA TOMADA DE (TORRES GONZÁLEZ, Y OTROS, 2020).	23

GRÁFICO 7. SISTEMA DE NOTIFICACIÓN VIGIFLOW (COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS., 2020).....	38
GRÁFICO 8. RAM REPORTADAS SEGÚN EL AÑO DE REPORTE DURANTE EL USO DE FÁRMACOS POR REPOSICIONAMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19: ACETAMINOFÉN, AAS, AZITROMICINA, BARICITINIB Y CICLOSPORINA. SE OBSERVÓ UN INCREMENTO EN EL NÚMERO DE REPORTES EN BARICITINIB ANTES Y DURANTE LOS AÑOS EN LOS QUE SE PRESENTÓ LA EMERGENCIA SANITARIA POR COVID-19 POR LO QUE NO SE PODRÍA ATRIBUIR A SU USO POR REPOSICIONAMIENTO.	44
GRÁFICO 9. RAM REPORTADAS SEGÚN EL AÑO DE REPORTE DURANTE EL USO DE FÁRMACOS POR REPOSICIONAMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19: COLCHICINA, HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA, METFORMINA, OSELTAMIVIR Y RITONAVIR. LOS FÁRMACOS EN LOS QUE PODEMOS OBSERVAR UN INCREMENTO DURANTE LA ETAPA DE EMERGENCIA SANITARIA POR COVID -19 FUERON HIDROXICLOROQUINA E IVERMECTINA.....	45
GRÁFICO 10. RAM REPORTADAS POR EL USO DE ACETAMINOFÉN. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	47
GRÁFICO 11. RAM REPORTADAS POR EL USO DE ACETAMINOFÉN C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNO DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	48
GRÁFICO 12. RAM REPORTADAS POR EL USO DE ACETAMINOFÉN. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES- SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	49
GRÁFICO 13. RAM REPORTADAS POR EL USO DE AAS. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	51
GRÁFICO 14. RAM REPORTADAS POR EL USO DE AAS.C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	52
GRÁFICO 15. RAM REPORTADAS POR EL USO DE AAS. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	53
GRÁFICO 16. RAM REPORTADAS POR EL USO DE AZITROMICINA. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	55
GRÁFICO 17. RAM REPORTADAS POR EL USO DE AZITROMICINA. C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	56
GRÁFICO 18. RAM REPORTADAS POR EL USO DE AZITROMICINA. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	57
GRÁFICO 19. RAM REPORTADAS POR EL USO DE BARICITINIB A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	59
GRÁFICO 20. RAM REPORTADAS POR EL USO DE BARICITINIB. C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DE METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	60

GRÁFICO 21. RAM REPORTADAS POR EL USO DE BARICITINIB G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y H) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.....	61
GRÁFICO 22. RAM REPORTADAS POR EL USO DE CICLOSPORINA. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	63
GRÁFICO 23. RAM REPORTADAS POR EL USO DE CICLOSPORINA. C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	64
GRÁFICO 24. RAM REPORTADAS POR EL USO DE CICLOSPORINA G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.....	65
GRÁFICO 25. RAM REPORTADAS POR EL USO DE COLCHICINA. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	67
GRÁFICO 26. RAM REPORTADAS POR EL USO DE COLCHICINA C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	68
GRÁFICO 27. RAM REPORTADAS POR EL USO DE COLCHICINA G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.....	69
GRÁFICO 28. RAM REPORTADAS POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	71
GRÁFICO 29. RAM REPORTADAS POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA. C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	72
GRÁFICO 30. RAM REPORTADAS POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	73
GRÁFICO 31. RAM REPORTADAS POR EL USO DE IVERMECTINA. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	75
GRÁFICO 32. RAM REPORTADAS POR EL USO DE IVERMECTINA C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	76
GRÁFICO 33. RAM REPORTADAS POR EL USO DE IVERMECTINA. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.....	77
GRÁFICO 34. RAM REPORTADAS POR EL USO DE METFORMINA. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	79
GRÁFICO 35. RAM REPORTADAS POR EL USO DE METFORMINA. C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTE.	80

GRÁFICO 36. RAM REPORTADAS POR EL USO DE METFORMINA. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	81
GRÁFICO 37. RAM REPORTADAS POR EL USO DE OSELTAMIVIR. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	83
GRÁFICO 38. RAM REPORTADAS POR EL USO DE OSELTAMIVIR. C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	84
GRÁFICO 39. RAM REPORTADAS POR EL USO DE OSELTAMIVIR. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	85
GRÁFICO 40. RAM REPORTADAS POR EL USO DE RITONAVIR. A) TRASTORNOS CARDIACO B) TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	87
GRÁFICO 41. RAM REPORTADAS POR EL USO DE RITONAVIR C) TRASTORNOS ENDOCRINOS D) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES E) TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO F) TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	88
GRÁFICO 42. RAM REPORTADAS POR EL USO DE RITONAVIR. G) TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO H) TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS I) TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS J) TRASTORNOS VASCULARES. SE GRAFICARON ÚNICAMENTE LAS 10 RAMS CON MÁS REPORTES.	89

1.2.2 Índice de tablas

TABLA 1. MEDICAMENTOS APROBADOS POR EMERGENCIA PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19	10
TABLA 2. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE COVID-19 DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD. TOMADO A PARTIR DE: (GARCÍA , MELÓN, NAVARRO, PAÑO, & GALÁN , 2020)	12
TABLA 3. RESUMEN CONCEPTUAL DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS MÁS FRECUENTES DE LOS PACIENTES CON COVID-19. TOMADA A PARTIR DE (SANZ, GÓMEZ LAHOZ, & OLIVA, 2021). ...	17
TABLA 4. MEDICAMENTOS APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19 SEGÚN LA FDA.	26
TABLA 5. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE ACETAMINOFÉN	27
TABLA 6. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE AAS	27
TABLA 7. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE AZITROMICINA.....	28
TABLA 8. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE BARICITINIB	28
TABLA 9. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE CICLOSPORINA.....	29
TABLA 10. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE COLCHICINA.....	29
TABLA 11. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA.....	30
TABLA 12. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO IVERMECTINA	30
TABLA 13. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE METFORMINA.....	31
TABLA 14. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE OSELTAMIVIR.....	31
TABLA 15. EFECTOS SECUNDARIOS OCASIONADOS POR EL USO DE RITONAVIR.....	32
TABLA 16. FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS MAYORMENTE REPORTADOS POR REGIÓN Y A NIVEL MUNDIAL.	34
TABLA 17. FRECUENCIA DE RAM DE LOS FÁRMACOS LIPONAVIR/RITONAVIR Y UMIFENOVIR EN PACIENTES CON COVID-19	34
TABLA 18. NÚMERO Y PORCENTAJE DE RAM SEGÚN EL CONTINENTE DE REPORTE, EDAD Y GÉNERO PARA: ACETAMINOFÉN, AAS, AZITROMICINA, BARICITINIB, CICLOSPORINA Y COLCHICINA.	41

TABLA 19. NÚMERO Y PORCENTAJE DE RAM SEGÚN EL CONTINENTE, EDAD Y GÉNERO PARA: HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA, METFORMINA, OSELTAMIVIR Y RITONAVIR.	42
TABLA 20. DIVISIÓN DE LOS 3 PRIMEROS LUGARES DE RAM SEGÚN LA DIVISIÓN DE MEDDRA, NÚMERO Y PORCENTAJE DE REPORTES	90
TABLA 21. DIVISIÓN DE LOS 3 PRIMEROS LUGARES DE RAM SEGÚN LA DIVISIÓN DE MEDDRA, NÚMERO Y PORCENTAJE DE REPORTES	91
TABLA 22. DIVISIÓN DE LOS 3 PRIMEROS LUGARES DE RAM SEGÚN LA DIVISIÓN DE MEDDRA, NÚMERO Y PORCENTAJE DE REPORTES.	92
TABLA 23 CUESTIONARIO NARANJO	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 24 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN FUNCIÓN DE SU USO TERAPÉUTICO	106
TABLA 25 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS CARDIACOS. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS.	107
TABLA 26 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS	108
TABLA 27 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS ENDOCRINOS. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS	109
TABLA 28 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS	110
TABLA 29 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS	111
TABLA 30 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS	112
TABLA 31 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS.	113
TABLA 32 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS.	114

TABLA 33 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS.	115
TABLA 34 GRAFICAS Y TABLA DEL NÚMERO DE VECES EN QUE SE REPITEN LAS RAM EN LAS CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU USO TERAPÉUTICO EN LOS TRASTORNOS VASCULARES. GRAFICAS DE PORCENTAJES DE RAM QUE MÁS SE REPITEN EN LOS FÁRMACOS A) ANTIINFLAMATORIOS B) INMUNOMODULADORES C) ANTIVIRALES Y D) TABLA CON LOS NÚMEROS DE RAM MÁS REPETIDOS.	116

2 Introducción

A mediados del mes de diciembre del 2019 se presentaron algunos brotes de neumonía grave en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, en China, la mayoría de los casos reportados sucedieron en personas que laboraban o frecuentemente visitaban el Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de productos marinos. Con el uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, así como el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopía electrónica y de secuenciación profunda, se demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS. La enfermedad fue reconocida a partir del 12 de enero de 2020 como COVID-19, desde el 11 de febrero es catalogada con el nombre de SARS-CoV-2. (Díaz Castrillón & Toro Montoya, 2020).

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), fue declarado como una pandemia en marzo de 2020. Las tasas de letalidad se estiman entre 1% y 3%, afectando principalmente a los adultos mayores y a aquellos con comorbilidades, como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer. El virus del SARS-CoV-2, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae (Díaz Castrillón & Toro Montoya, 2020).

Según la OMS (Organización mundial de la salud), la sintomatología más común es: fiebre, tos, cansancio y pérdida del gusto o del olfato, en la sintomatología menos común: dolor de garganta, dolor de cabeza, molestia general, diarrea, erupción en la piel o decoloración de los dedos de las manos o pies y ojos rojos o irritados. Entre los síntomas graves encontramos: dificultad para respirar o falta de aire, pérdida del habla o la movilidad, confusión y dolor en el pecho (Gobierno de México, 2021).

Durante la pandemia de COVID-19 la secretaria de salud pública enmarco algunos medicamentos que se encontraban en fases de estudio para el tratamiento de COVID-19, los cuales son los siguientes:

Considerando lo expuesto, se revisó la situación actual del uso de fármacos durante la pandemia por COVID-19, el tipo de fármacos, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, los efectos secundarios reportados, el número y porcentaje de reportes de reacciones adversas medicamentosas (RAM), el continente de mayor uso, el género de mayor uso, el año donde se reportaron más efectos secundarios y cuáles efectos secundarios fueron más reportados según la clasificación tipo MedDRA. Con el objetivo de observar si existe una sinergia entre el efecto secundario que produce el fármaco y la sintomatología de la propia enfermedad.

Tabla 1. Medicamentos aprobados por emergencia para el tratamiento de COVID-19

Evidencia científica de eficacia y seguridad escasa (fases de estudio)	
• Cloroquina	• Lopinavir/ritonavir
• Tocilizumab	• Remdesivir
• Azitromicina	• Hidroxicloroquina
• Atazanavir/ritonavir	• Baricitinib
• Oseltamivir	• Colchicina
• Aspirina	• Acetaminofén
• Ciclosporina	• Anticoagulantes
• Plasma de pacientes convalecientes	

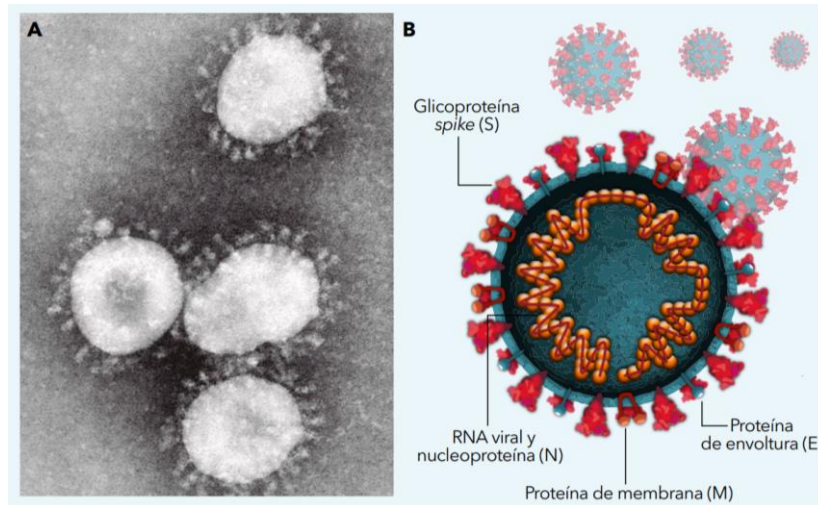


Gráfico 1 Esquema del virus del SARS CoV-2: (A) Microfotografía del viriión. (B) Esquema de la estructura del SARS-CoV-2, que muestra los diferentes componentes estructurales del viriión. Una de las características más destacadas es la presencia de unas proyecciones prominentes o espículas que sobresalen de la superficie viral, y que están formadas por trímeros de la proteína S. Estas espículas están ancladas en una membrana lipídica que constituye la envoltura viral. También en la envoltura hay otras dos proteínas, la M y la E. Al interior de la envoltura está la nucleocápside viral, la cual está conformada por el ácido nucleico viral y por múltiples unidades de la proteína N, organizadas en simetría helicoidal, que protegen el genoma (Díaz Castrillón & Toro Montoya, 2020).

2.1 ¿Qué sabemos de la COVID-19?

Los coronavirus son una familia de virus de tipo RNA monocatenario, que producen diversas enfermedades, desde un resfriado común hasta enfermedades graves como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de oriente (MERS) y el COVID-19. Se han informado una amplia variedad de síntomas, los cuales incluyen: fiebre o escalofríos, tos, dolores musculares, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, dolor de cabeza, diarrea, náuseas, dificultad para respirar y pérdida del olfato y gusto. El período de incubación varía entre 2 a 14 días con un promedio de 5 días. (Gobierno de México, 2022).

El diagnóstico de oro es la RT-PCR con 85-95% de sensibilidad, se realiza con una toma nasofaríngea con hisopo. Sin embargo, esta prueba no permite discriminar con precisión entre una infección aguda y una infección grave (García , Melón, Navarro, Paño, & Galán , 2020).

Tabla 2. Técnicas de diagnóstico microbiológico de COVID-19 disponibles en la actualidad. Tomado a partir de: (García, Melón, Navarro, Paño, & Galán, 2020)

	RT PCR (exudado nasofaríngeo /orofaríngeo)	RT PCR (Exudado)	RT PCR (Exudado faríngeo)	Test antigénicos rápidos (Exudados nasofaríngeo)	Test de determinación por anticuerpos
Sensibilidad	85-90% (Diagnostico de oro)	1 -95% (Muy variable)	85-95%	Sintomáticos:95% Asintomáticos: poca evidencia	Dependiente del tiempo desde inicio de síntomas • 1-5 d: 75% • 6-10 d: 50-75% • 10-20 d: >75% • >20 d: >90%
Especificidad	99.5%	99.5%	99.5%	95-99.5%	90-99%
Tiempo de respuesta	1-6h	2-6h¶	2-6h¶	15 min	15 min – 3 horas

2.2 Manifestaciones cardiacas producidas por el virus del SARS-CoV-2

Se ha descrito que algunos pacientes en China manifestaron inicialmente síntomas cardiacos, como palpitaciones y sensación de opresión torácica, además de que un porcentaje considerable de los pacientes fallecidos y reportados a la Comisión Nacional de Salud de China tuvieron daño cardiaco sustancial, mientras que aún no se reporta afección del pericardio (Clemente Herrera, Sánchez de la Torre, & Enríquez Contreras, 2020).

Se han descrito las posibles alteraciones en el sistema cardiovascular, iniciando con la proteasa transmembranosa serina 2 (TMPRSS2), la cual en contacto con la proteína S escinde en S1/S2 y S2; que separa las dos subunidades y produce un cambio conformacional para activar su estado de fusión, esto produce un punto de internalización por medio de la Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), inducida por la subunidad S2. Al ser afectada la ECA2, es afectada su función, fomentando el incremento de presión arterial y un estado proinflamatorio. Promoviendo principalmente daño pulmonar. Además, se produce una activación del sistema inmunitario innato provocando una tormenta de citocinas, consecuentemente produce una respuesta desequilibrada por las células T auxiliares tipos 1 y 2, produciendo daño en el sistema microvascular, hipoxemia y activación del sistema de coagulación con inhibición de la fibrinólisis. Estas alteraciones producen una coagulación intravascular diseminada que produce un trastorno de microcirculación contribuyendo a un daño celular miocárdico (Rozado, Ayesta, Morís, & Pablo, 2020).

La activación de la IL-6 regula la actividad de mediadores inflamatorios que afectan al sistema inmunitario y asiste a la producción de trastornos de coagulación, síntesis de trombopoyetina y fibrinógeno, aumento de producción de factor de crecimiento de endotelio vascular, expresión de factores tisulares en monocitos y activación de la vía de coagulación extrínseca. Estos factores podrían producir un estado de hipercoagulabilidad y daño miocárdico (Clemente Herrera, Sánchez de la Torre, & Enríquez Contreras, 2020).

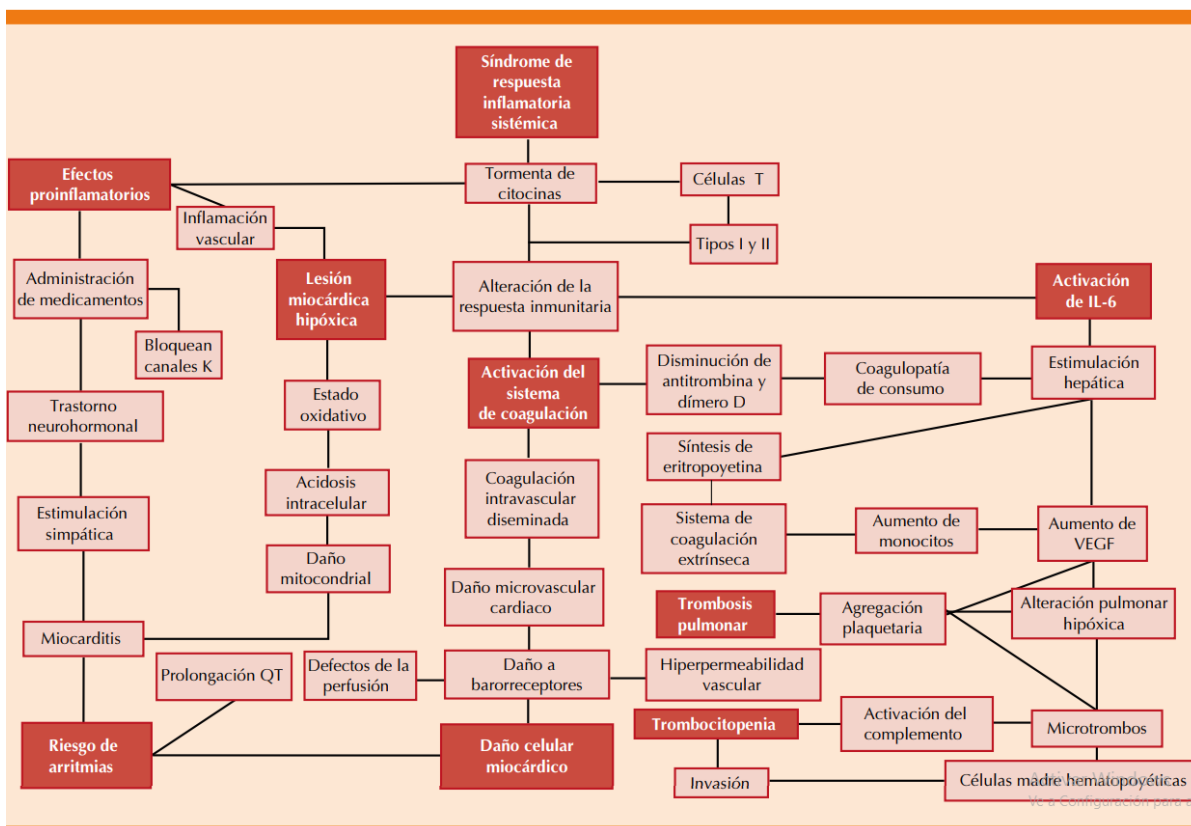


Gráfico 2. Fisiopatología del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Tomado de: (Clemente Herrera, Sánchez de la Torre, & Enríquez Contreras, 2020)

2.3 Manifestaciones de trastornos del oído y del laberinto producidos por el virus del SARS-CoV-2

La infección por COVID-19 produce hipoacusia por diferentes vías: afectación del nervio coclear por primoinfección, reactivación de una infección viral o una respuesta inmunomediada por reinfección o una reacción autoinmune con afectación coclear. La sintomatología grave produce fenómenos micro trombóticos y una inflamación exagerada por la alteración en la regulación de IL-6 las cuales podrían producir factores que ocasionarían una hipoacusia súbita (Chen , Yao , & Yu, 2019).

No está claro cuál es el origen del acúfeno durante la infección, se puede considerar el SARS-CoV-2 o corresponderse a otras causas como: cuidados críticos, el uso de medicamentos ototóxicos (salicilatos, antibióticos amino-glucósidos y fármacos a base de platino), infecciones, trastornos vasculares y enfermedades autoinmunes, el índole emocional exacerbados por la pandemia de COVID-19 que influyen, promueven o empeoran este síntoma (Velazco, Jardines, Mercado, Castañeda, & Lino, 2021).

2.4 Manifestaciones de trastornos endocrinos producidos por el virus del SARS-CoV-2

No hay datos concluyentes sobre si la infección por COVID-19 provoca manifestaciones de trastornos del sistema endocrino. No existe evidencia suficiente para saber si una persona con una enfermedad tiroidea mal controlada tenga más probabilidades de contraer una infección viral. En pacientes con diabetes se ha observado un aumento de cetoacidosis diabética durante la cuarentena. (Bonilla, Romero, & Arita, 2020).

En pacientes con obesidad no existen datos donde se observe un daño durante la infección de COVID-19, sin embargo, los pacientes jóvenes con obesidad severa pueden desarrollar una alveolitis destructiva, insuficiencia respiratoria y muerte, durante su infección, además el nulo control glucémico podría ocasionar un deterioro en la función ventilatoria contribuyendo a un mal pronóstico. En viceversa la desnutrición podría desarrollar un cuadro clínico grave debido al estado inflamatorio agudo severo que se desarrolla por la hiporexia. En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria e hiperplasia suprarrenal congénita, se observa un riesgo mayor de contraer infecciones, debido a una función alterada de neutrófilos y de células natural killer. Estos pacientes desarrollan un mayor riesgo de complicaciones médicas y, finalmente, mayor riesgo de mortalidad. (Marazuela, Giustina, & Puig, 2021)

2.5 Manifestaciones de trastornos gastrointestinales producidas por el SARS-CoV-2

Se ha evidenciado que el mecanismo de infección del virus SARS-CoV-2 sucede por medio de la afinidad que existe entre el receptor ECA2 a la proteína S en células intestinales y pulmonares, penetrando en el interior de la célula y posteriormente produciendo ARN específico y proteínas para la formación de viriones (Jiménez Vargas, Trujillo Bracamontes, Rodríguez Mauricio, Franco Cendejas, & Martínez Wbaldo, 2022).

Después del ingreso del virus, se produce un daño tisular directo, daño endotelial, respuesta trombo inflamatoria y respuesta inmune desregulada. Se ha encontrado material genético del virus en frotis anales y muestras de heces fecales, lo que supone un mecanismo de transmisión de infección fecal-oral. En consecuencia, al daño endotelial se explican los siguientes síntomas gastrointestinales: diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal e incluso hemorragia gastrointestinal. La sintomatología varía respecto a la población, en promedio el periodo de incubación del virus son 5 días, pero puede variar entre 2 a 14 días. La sintomatología más común es: anorexia con 27%, diarrea con 12%, náuseas/vómitos 10% y dolor abdominal 9% (Quintero Marzola, y otros, 2020).

2.6 Manifestaciones del sistema inmunológico producidas por el SARS CoV-2

El sistema inmune es capaz de controlar la infección por el SARS-CoV-2 en un 81% de los pacientes, cursando de forma asintomática o con sintomatología moderada; sin embargo, un 19% de los pacientes infectados sufren una enfermedad grave, que llega a convertirse en crítica y mortal. (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021)

2.6.1 Fisiopatología de los macrófagos en COVID-19. Implicado en el síndrome de liberación de citoquinas/síndrome de activación de macrófagos.

El SARS-CoV-2 causa lesiones y destrucción de células alveolares y adyacentes por el ciclo de replicación viral. Las células infectadas provocan la activación del inflammasoma NLRP3, con entrada en piroptosis, secreción, lisis y liberación de IL-1 β , IL-18, TNF- α e IL-33, se liberan las moléculas DAMP (patrones asociados a daño) en forma de ATP, ADN y HMGB-1, estas causan inflamación y provocan activación de macrófagos. El virus es introducido al macrófago por medio de fagocitosis, se forman fagolisosomas que degradaran proteínas y se liberaran partículas de ARN vírico, propagado y reconocido por TLR-7 y TLR-8. El virus será opsonizado por anticuerpos no neutralizantes (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

El virus infecta directamente a los macrófagos a través de los receptores ACE-2 y TMPRSS2, inoculando ARN viral, estas células contienen sensores intracelulares RIG-1 que activaran la señalización al núcleo vía NF- κ B. Una vez activados los macrófagos, tanto los DAMP y los PAMP, conducen a la secreción de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α y quimiocinas como IL-8, MCP1 y IP-10, provocando un aumento de la permeabilidad vascular y una rápida extravasación de monocitos (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

2.6.2 Papel de las subpoblaciones de macrófagos en la infección por COVID-19

Los macrófagos M1 son frecuentes en el inicio de la infección, destruyendo virus y causando inflamación, los macrófagos M2 son dominantes en términos de capacidad de resolución, respuesta de defensa y reparación tisular. Cuando los macrófagos M1 inician la respuesta inflamatoria, se produce una migración a macrófagos M2 mediada por citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β . Esto reduce la producción de citocinas proinflamatorias y reduce la respuesta inflamatoria, promoviendo la secreción de muchas citocinas antiinflamatorias, tales como IL-10 y TGF- β . Los macrófagos M2 se encargarán de la producción de colágeno I, III y metaloproteinasas de la matriz extracelular, factores pro angiogénicos como EGF y PDGF que reparan la matriz extracelular, cicatrizando el tejido (Medrano, Verduguez Orellana, Martinez Oliva, Córdova, & Guzman Rivero, 2021).

La respuesta incompleta de macrófagos M1, la tormenta de citocinas, lesión tisular y la señalización de PAMP y DAMP, serán responsables de un desequilibrio en la diferenciación de macrófagos M2 que provocarán daño al tejido pulmonar con complicaciones severas, favoreciendo la proliferación y activación de fibroblastos que producirán fibrosis pulmonar y alteración de la función pulmonar (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

2.6.3 Función de los monocitos

Durante la infección se produce un aumento de monocitos intermedios y altas cantidades de IL-6 en pacientes graves con COVID-19. El grado de infiltración de monocitos intermedios activados provocan una redistribución tisular anormal entre macrófagos alveolares y macrófagos derivados de monocitos, esto desempeña un papel importante en el inicio de las respuestas inflamatorias y el síndrome de liberación de citocinas, determinando la transición de neumonía moderada a grave durante la replicación viral. (León Delgado, y otros, 2020).

2.6.4 Neutrófilos en la infección por COVID-19

Los neutrófilos son las primeras células en acudir tras una respuesta inflamatoria iniciando respuestas rápidas y agresivas ante la presencia de DAMP, bacterias, virus y hongos, estos se extravasan a través de endotelios inflamados, e inician la liberación de grandes cantidades de ROS (especies reactivas de oxígeno) y trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Ante

una inflamación grave como la producida por el virus SARS-CoV-2, estas células ocasionan daño endotelial y a los tejidos (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

Se especula que la infección por el virus del SARS-CoV-2 interrumpe la creación de memoria celular al evitar el desarrollo de células T las cuales ayudan a las células B a formar centros germinales. Al no desarrollar células B el organismo no recordaría cómo lidiar con patologías, en consecuencia, si una persona es infectada por segunda vez el organismo no puede recordar cómo combatir cierto patógeno lo que lleva a una “amnesia inmunológica”. Se cree que este fenómeno reduce la posibilidad de desarrollar una inmunidad completa y duradera después de una infección natural. (Kaneko & Hsiao Hsuan, 2021).

Tabla 3. Resumen conceptual de las principales alteraciones inmunológicas más frecuentes de los pacientes con COVID-19. Tomada a partir de (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

Población celular/ evento inmunológico	Pacientes asintomáticos o moderados	Pacientes graves (14%)	Pacientes críticos (5%) 1%-2% mortalidad
Carga viral	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago alveolar (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago derivado de monocito M1 (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago derivado de monocito M2 (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
IL-6 (niveles)	Moderada	Alto	Muy alto
Neutrófilos (niveles)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Sistema complemento (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
NK (niveles-activación)	Moderada	Baja	Muy baja
MHCI y MHCII (función APC)	Normal	Alterada	Muy alterada
Linfocitos T (niveles)	Moderada	Baja	Muy baja
Linfocitos Th (secreción de citocinas)	Moderada	Alterada/elevada	Alterada/muy elevada
Linfocitos Tc (capacidad citotóxica)	Moderada	Baja	Muy baja
Linfocitos B extrafolliculares (generación de anticuerpos opsonizantes/neutralizantes)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Linfocitos B foliculares (generación de anticuerpos neutralizantes/opsomizantes)	Elevado	Alterado/elevado	Alterado/elevado
Síndrome de liberación de citocinas (niveles)	Bajo	Alto	Muy alto

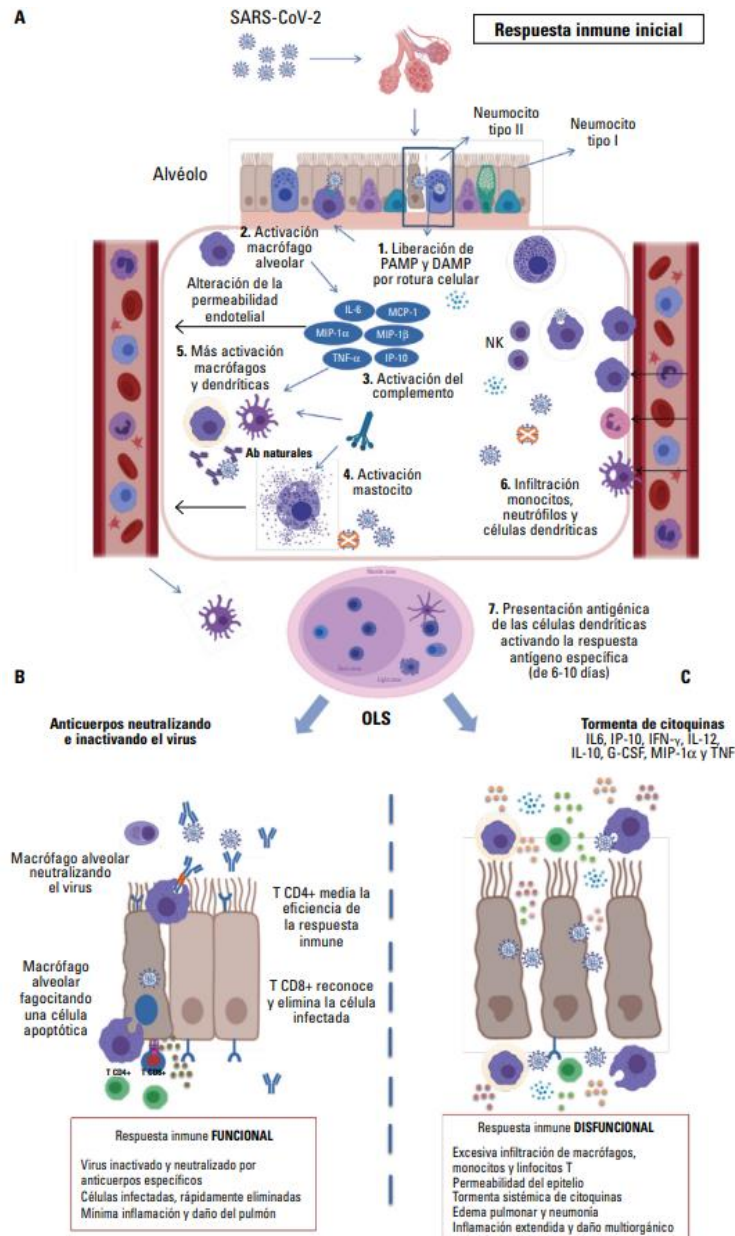


Gráfico 3. Fase inicial aguda en la infección por SARS-CoV

A 1. El epitelio alveolar libera PAMP y DAMP 2. Los macrófagos alveolares coinciden con los PAMP y DAMP e inician el proceso de inflamación liberando citocinas proinflamatorias 3 y 4. Activación del sistema del complemento y desgranulación de mastocitos. 5. Activación de macrófagos derivados de monocitos y células dendríticas productoras de citocinas. 6. Amplificación de la respuesta, percepción de la permeabilidad endotelial aumentando la infiltración de monocitos, células dendríticas y neutrófilos. 7. Presentación antigénica de células dendríticas a linfocitos T en los órganos linfoides secundarios y activación de linfocitos B para la producción de experimentos específicos.

B. Respuesta eficiente del sistema inmune. Neutralización del virus por pruebas específicas y apoptosis de las células alveolares infectadas mediante señalización de linfocitos Th y eliminación de estos los Tc. Las células apoptóticas son fagocitadas por macrófagos alveolares. **C.** Respuesta disfuncional del sistema inmune. Masiva infiltración de células del sistema inmune innato, tormenta de citocinas, profundo daño endotelial y alteraciones de la permeabilidad del epitelio alveolar. Figura tomada de: (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

2.7 Manifestaciones del metabolismo y nutrición producido por el COVID-19

La infección por el virus SARS-CoV-2 es causada por la afinidad por el receptor de la enzima ECA2, localizada en los neumocitos y en las células epiteliales intestinales (Sanz Segura, Arguedas Lázaro, Mostacero Tapia, Cabrera Chaves, & Sebastián Domingo, 2020).

Las membranas celulares de los tejidos extrapulmonares son afectadas después del ingreso del patógeno, por el daño tisular directo, daño endotelial, respuesta trombo inflamatoria y respuesta inmune desregulada. Los síntomas más comunes son fiebre (83-98%), tos (46-82%), mialgia/fatiga (11-44%) y disnea (31%) (Díaz & Espino E, 2020).

Se informó que la pérdida del apetito fue el síntoma más frecuente en adultos y el vómito fue el síntoma más común en población pediátrica (Sánchez Toro, y otros, 2021).

2.7.1 Manifestaciones hepatobiliares

Se ha concluido que un estado hiperinflamatorio ocasionado por la tormenta de citoquinas e hipoxia producido por la infección viral, podría producir una sinergia de producción de lesiones hepáticas (Quintero Marzola, y otros, 2020).

2.7.2 La obesidad y el COVID-19

Para entender la asociación entre COVID-19 y la obesidad se debe revisar el mecanismo de entrada del virus al organismo dependiente de la fusión virus-membrana por la enzima ECA2. Se ha comprobado que la mayor expresión de esta enzima ocurre en el intestino delgado, los testículos, los riñones, el corazón, la tiroides, el tejido adiposo, el pulmón, el colon, el hígado, la vejiga y las glándulas adrenales. Esto explicaría la afectación multisistémica de la enfermedad, la infección aumenta la apoptosis celular y recluta células inflamatorias, induciendo apoptosis de células CD3, CD4 y CD8. Cuando un paciente presenta obesidad, los adipocitos hipertróficos contienen una gran concentración de citocinas, como IL-8 e IL-6, inhibidor del activador de plasminógeno 1, leptina y MCP-1/CCL2, mejorando el reclutamiento de macrófagos, que a su vez producen moléculas inflamatorias (Rufín Gómez, Rufín Bergado, Martínez Morejón, & Vega Socorro, 2021).

Después de la infección, se han observado afectaciones a largo plazo como: alteración en la sensibilidad a la insulina, daño en los islotes pancreáticos con reducción en la secreción de

insulina, debilidad y atrofia muscular, cambios en la composición corporal con aumento de masa grasa y elevación de los triglicéridos y ácidos grasos circulantes. Aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares futuros. En conclusión, la presencia de obesidad se ha asociado a peores desenlaces clínicos durante la infección (Medina Espitia, Mendoza Beltrán , Anaya Almanza , & Molano Salazar , 2021).

Durante la pandemia de COVID-19 se reconocen cambios en la ingesta de alimentos, caracterizado por un aumento de la ingesta de productos ultra procesados y de baja calidad nutricional. Otro efecto del confinamiento ha sido la disminución de la actividad física, incrementando el comportamiento sedentario, ocasionando mayor aumento de personas con obesidad (Almendra Pegueros , y otros, 2021).

2.8 Manifestaciones del sistema nervioso producidos por el virus del SARS-CoV-2

Las infecciones virales son propagadas a otros tejidos, donde ocasionan mayores problemas por la replicación activa del virus o la reacción exagerada del sistema inmunológico innato (tormenta de citoquinas). Estas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias elevadas implican una respuesta inmune sistémica vigorosa, resultando en una posible meningitis, encefalitis, meningoencefalitis y muerte (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

2.8.1 Mecanismo de entrada viral al sistema nervioso central

Existen dos posibles rutas de invasión del SNC, la neuro invasión por el torrente sanguíneo (ruta retrograda hematogena) y la neuro invasión mediante nervios periféricos (ruta neuronal) (Vega Fernández, Suclupe Campos , & Aguilar Gamboa , 2021).

2.8.2 Neuro invasión por el torrente sanguíneo (ruta retrograda hematogena)

Una vez en la sangre, los virus pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) utilizando mecanismos trans-endoteliales para infectar células endoteliales vasculares, permitiendo el paso directo al SNC (Vega Fernández, Suclupe Campos , & Aguilar Gamboa , 2021).

2.8.3 Neuro invasión mediante nervios periféricos (ruta neuronal)

Las células nerviosas inervan órganos periféricos, por este medio sucede una neuro-penetración al SNC. Una ruta alternativa es la neuro invasión por neuronas olfativas, esta vía internasal. Cuando el virus se encuentra en el cerebro, puede extenderse a zonas

específicas, como el tronco encefálico, el cual contiene el bulbo raquídeo, denominado el centro primario de control respiratorio, una posible infección podría causar disfunción olfatoria en el paciente infectado. Una vez que el virus a ingresado al tronco encefálico las complicaciones del SNC incluyen encefalitis, meningitis, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis, y encefalopatías (Vega Fernández, Suclupe Campos , & Aguilar Gamboa , 2021).

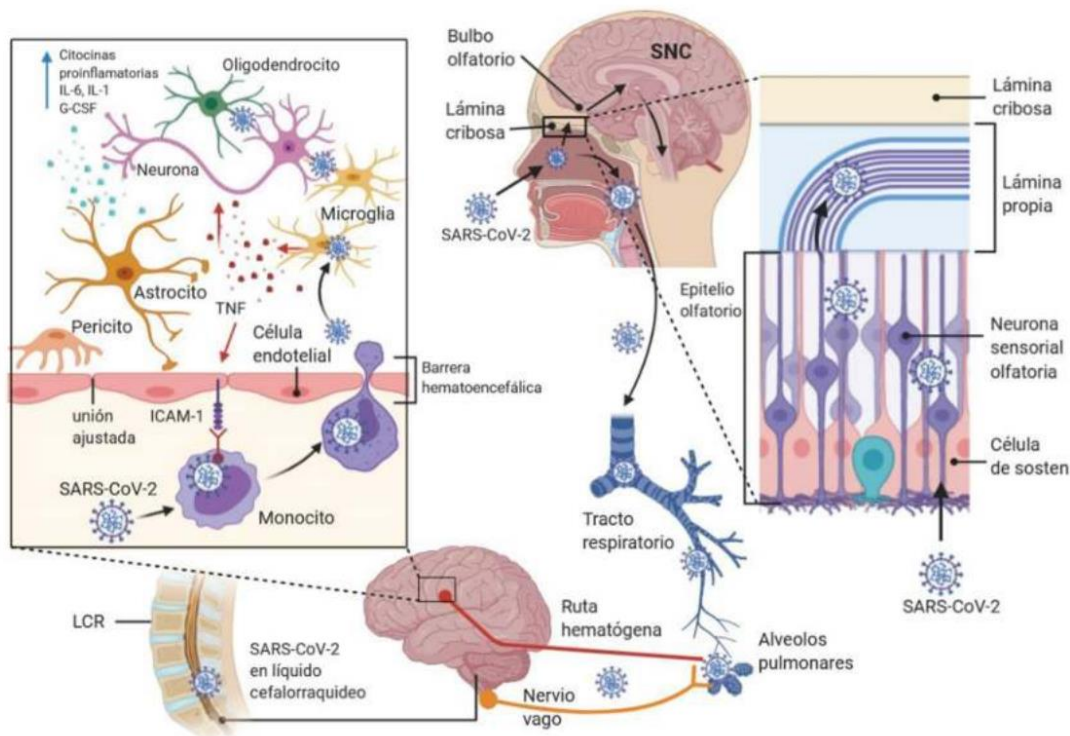


Gráfico 4. Potencial ruta de infección utilizada por SARS-CoV-2 para el daño neurológico. Entrada directa a través del epitelio nasal, afecta el nervio olfatorio, atraviesa la placa cribiforme, obtiene acceso al bulbo olfatorio y se disemina a otras regiones del cerebro. En su camino hacia el tejido pulmonar puede alcanzar el SNC desde la periferia, a partir del nervio vago y posteriormente ubicarse en el cerebro. En el caso de una posible ruta hematogena, puede dañar y perforar la BHE o movilizarse a través de leucocitos, por un mecanismo llamado “caballo de Troya”. Figura tomada de: (Vega Fernández, Suclupe Campos, & Aguilar Gamboa, 2021).

2.9 Manifestaciones del sistema renal y urinario creados por el virus del SARS-CoV-2

En el riñón los podocitos y las células del túbulo rectal proximal se identificaron como huéspedes potenciales del SARS-CoV-2, mediante la detección de ECA2 y TMPRSS. (González Correa, Méndez Duran, Martínez Mejía, Gómez Fregoso, & Cruz Landino, 2021). Los riñones son uno de los órganos más afectados por infecciones y, por lo tanto, provoca una inmunidad débil, según un Informe de la OMS (Navarro Quiroz, y otros, 2021).

Una infección por COVID-19 acompañada por alguna enfermedad renal denota un mayor riesgo de deterioro en el paciente y en consecuencia un indicador para valorar la supervivencia y pronóstico. (Caicedo Mesa, y otros, 2020).

2.9.1 Mecanismos de afección renal durante la infección por COVID-19

Se han propuesto diversos mecanismos que explicarían la afección renal producida:

- Se propone una infección directa de los podocitos y células de los túbulos proximales renales por medio del receptor ECA2. Confirmado por el hallazgo de conglomeraciones del virus en los riñones y en orina de pacientes después del curso de la enfermedad.
- Inflamación sistémica: Después de la infección se produce una respuesta inflamatoria sistémica, que produce liberación de citoquinas proinflamatorias, causando un síndrome de activación macrofágica, lo cual conlleva a una falla multiorgánica. Las pruebas de laboratorio sugerirían niveles altos de interleucina 1 β y 6 interferón gamma (IFN- γ), proteína inducible por IFN (IP-10) y proteína quimio atrayente de monocitos (MCP-1) conduciendo a una respuesta activada de células T-helper-1. Además, se expresan mayores concentraciones de factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1A) y TNF- α e IL6. En consecuencia, se produce una respuesta inflamatoria sistémica que causa inflamación infrarenal y daño del endotelio vascular con aumento de permeabilidad vascular, trombosis y rabdomiólisis.
- Efectos sistémicos asociados a excesos de líquidos, rabdomiólisis, acidosis metabólica, la hipercalcemia e infecciones secundarias y sepsis (Maceo Sobrado, Elías Armas, Poll Fernández, & Paumier Galano, 2020).

2.10 Manifestaciones de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos producidos por el virus del SARS-CoV-2

El síntoma más grave del COVID-19 es la neumonía, que se manifiesta con fiebre, tos, dificultad para respirar y opacidades pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax. En un estudio de 70 000 casos, la enfermedad fue 81% leve (con o sin neumonía leve), 10 % moderada (neumonía con hipoxemia) y 5% grave (insuficiencia respiratoria por ventilación, shock o insuficiencia multiorgánica). La mortalidad por todas las causas fue del 2.3% y 49%

en casos graves (Wu & M, 2020) (Gil , y otros, 2021). La mayoría de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados agudos o semi críticos sufren síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) o eventos trombóticos pulmonares, que son factores de riesgo importantes asociados con la muerte. (Molina Molina , 2020).

Se han identificado tres estadios de la enfermedad: una primera fase, infecciosa, en la que la mayoría de los pacientes son asintomáticos; una fase intermedia, en la que se presenta insuficiencia pulmonar, por infiltrados en vidrio esmerilado e hipoxemia, y una tercera fase, hiper inflamatoria, con pacientes más graves que presentan disfunción multiorgánica, trastornos de la coagulación y SDRA (Torres González , y otros, 2020).

2.10.1 Posibles mecanismos fisiopatológicos de fibrosis por infección de SARS-CoV-2

En los alvéolos, el virus ingresa a los neumocitos donde comienza su replicación a nivel ribosómico y con la transcripción continua, se produce material genómico, que se requiere en el procesamiento de varias proteínas virales, las cuales son reconocidas por macrófagos endoteliales, células endoteliales y epiteliales, desencadenando la tormenta de citoquinas y quimiocinas pro inflamatorias (Torres González , y otros, 2020).

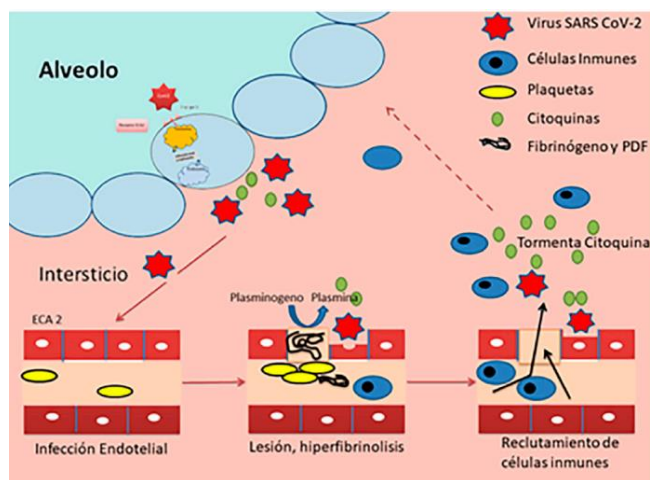


Gráfico 5 Unidad de lesión inicial de la COVID-19: Durante la llegada del virus a los alveolos comienza el ciclo celular luego de la unión a los receptores ECA2, al alcanzar los receptores ECA2 del endotelio vascular en el intersticio, se genera una inflamación que aumenta el riesgo de una lesión vascular con formación de trombo local y mayor inflamación intersticial. Figura tomada de (Torres González, y otros, 2020).

La tormenta de citoquinas y quimiocinas provoca una hiperproliferación, reclutamiento de fibroblastos a los núcleos fibróticos y diferenciación en miofibroblastos. Estos últimos se encargan de la acumulación de matriz extracelular en membranas basales y los tejidos

intersticiales, lo cual conlleva a la pérdida de función alveolar. Una de las moléculas más importantes del desarrollo de fibrosis es un factor de crecimiento modificado (TGF- β). Se trata de una citocina que actúa como regulador crecimiento, diferenciación y muerte celular, así como antiinflamatorio y estimulador de migración y remodelación de matriz extracelular. El TGF- β aumenta la secreción de inhibidores de la proteasa (PAI-1 y TIMP) y disminuye la secreción de proteasa, impulsa la transformación de las células epiteliales para formar fibroblastos y por lo tanto miofibroblastos. Se a documentando que una concentración elevada de TGF- β en células epiteliales alveolares, células epiteliales bronquiales, monocitos y macrófagos es catalogada como el principal factor de desarrollo de fibrosis pulmonar (Torres González , y otros, 2020).

2.11 Manifestaciones del sistema vascular producidos por el virus del SARS-CoV-2

Aunque el virus del SARS-CoV-2 puede afectar preferentemente al sistema respiratorio, existen reportes de diversos efectos sistémicos, donde el sistema vascular no está exento (Arpajon Peña, 2021) . La unión del virus a las células por la proteína S al receptor de ECA2 existente en el endotelio vascular, dispara una respuesta inflamatoria sistémica generando daño orgánico en el endotelio, corazón y otros tejidos. Este flujo de fenómenos contribuye a producir alteraciones en la macro y micro circulación en diversos lechos vasculares llevando a consecuencias clínicas en el sistema vascular sistémico (corazón, cerebro, riñón, sistema digestivo etc.) (Rodríguez Guzmán , Céspedes Miranda, Suárez Castillo , Guzmán Díaz , & Dorta Contreras , 2021).

El bloqueo de ECA2 ocasiona una posible disminución de la sensibilidad a la insulina, produciendo resistencia a la misma; remodelación vascular y disfunción endotelial; activación de la microglía y neuro inflamación. La infección ocasiona el síndrome de disfunción endotelial inflamatorio o vasculitis sistémica. En consecuencia, se podría desarrollar inestabilidad hemodinámica, síndrome coronario agudo, evento vascular cerebral, tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda (Murillo Bonilla, 2020).

3 Tratamiento para la infección del COVID-19

Para su análisis podemos dividir el tratamiento farmacológico de la COVID 19 en tratamiento aprobado por emergencia y tratamiento aprobado por la FDA la cual hasta el momento ha probado 3 medicamentos remdesivir, paxlovid y molnupiravir.

3.1 Remdesivir

El 22 de octubre de 2020, remdesivir se convirtió en el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de COVID-19 en niños y adolescentes ≥ 12 años, que pesen al menos 40 kg y necesiten hospitalización, con una aprobación adicional para uso de emergencia en pacientes pediátricos hospitalizados que pesaban ≥ 3.5 kg, que tenían < 12 años o pesaban < 40 kg. Remdesivir se convirtió en el primer tratamiento COVID-19 aprobado por la FDA para niños menores de 12 años el 25 de abril de 2022 (Chera & Tanca, 2022).

Remdesivir es un profármaco de un análogo de adenosina. Se une al ARN viral dependiente de ARN-polimerasa e inhibe la replicación viral al terminar prematuramente la transcripción del ARN. Debe de iniciarse dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas y administrarse durante 3 días. (National Institutes of Health (NIH), 2023).

3.2 PAXLOVID (nirmatrelvir + ritonavir)

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios otorgó una autorización de uso de emergencia para PAXLOVID™ para el tratamiento del COVID-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un alto riesgo de progresar a enfermedad grave. El nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 que ocasiona incapacidad de procesar los precursores de las poliproteínas, por lo que impide la replicación del virus. Por su parte, el ritonavir, como potenciador farmacocinético, inhibe el metabolismo del nirmatrelvir mediado por la enzima CYP3A, lo que hace que aumente la concentración plasmática de nirmatrelvir. La dosis recomendada es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) y 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), tomados juntos por vía oral cada 12 horas, con o sin alimentos, durante 5 días. (Union Europa, 2022).

3.3 Molnupiravir

Molnupiravir es un medicamento oral, con amplia actividad contra virus que contienen ácido ribonucleico (ARN); inhibe la replicación del SARS-CoV-2. Está indicado en pacientes con

una prueba positiva de SARS-CoV-2 que tienen COVID-19 leve o moderado (no grave), pero que tienen factores de riesgo asociados con una mayor probabilidad de progresión a COVID-19 grave o crítico (hospitalización o muerte). Molnupiravir es un profármaco que se convierte en ribonucleósido β -D-N4-hidroxicitidina (NHC) en plasma. El NHC se distribuye en las células y en la enzima quinasa lo transforma en ribonucleósido trifosfato (NHC-TP), la ARN polimerasa viral lo incorpora al genoma viral, dando como resultado una acumulación de errores que conduce a la inhibición de la replicación viral. Este mecanismo se conoce como catástrofe de error viral (Pan American Health Organization , 2022).

Durante el cuadro clínico de COVID-19, los pacientes con síntomas leves deben ser tratados sintomáticamente y aislados en casa. Los casos graves se aíslan en centros asistenciales y el tratamiento se dirige principalmente al alivio de los síntomas generales, oxigenoterapia y, en casos graves se debe hacer uso de soporte respiratorio con o sin ventilación mecánica (Díaz Castrillón & Toro Montoya, 2020).

Tabla 4. Medicamentos aprobados para el tratamiento de COVID-19 según la FDA.

Tratamiento	¿Quiénes?	¿Cuándo?	¿Cómo?
Nirmatrelvir con ritonavir (Paxlovid): Antiviral	Adultos; niños de 12 años de edad o más	Lo antes posible; se debe iniciar dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas	Se toma en casa por boca (por vía oral)
Remdesivir (Veklury): Antiviral	Adultos y niños	Lo antes posible; se debe iniciar dentro de los 7 días de la aparición de los síntomas	Infusiones intravenosas (IV) en un establecimiento de atención médica por 3 días consecutivos
Molnupiravir (Lagevrio): Antiviral	Adultos	Lo antes posible; se debe iniciar dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas	Se toma en casa por boca (por vía oral)

4 Medicamentos aprobados por emergencia.

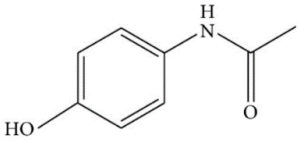
Debido a la emergencia de salud ocasionada por la pandemia de COVID-19, existió un aumento de uso de medicamentos cuya evidencia de eficacia y seguridad contra este padecimiento era escasa, en muchos casos inexistentes y que en su mayoría se encontraban en fases de estudio. Los medicamentos que se usaron en México hasta el año 2021 son los siguientes: cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, tocilizumab, ivermectina, remdesivir, azitromicina, baricitinib, ciclosporina, colchicina, oseltamivir, acetaminofén, aspirina, anticoagulantes entre otros (Gobierno de México, 2021).

4.1 Información de los fármacos aprobados por emergencia para el COVID-19

4.1.1 Acetaminofén

Es el analgésico más comúnmente utilizado en todo el mundo, la OMS lo recomienda como terapia de primera línea en condiciones de dolor y por sus efectos antipiréticos. Este fármaco fue aprobado inicialmente por la FDA en 1951 (Hernández Cortez, 2016).

Tabla 5. Efectos secundarios ocasionados por el uso de acetaminofén

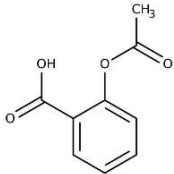
Efectos secundarios ocasionados por el uso de acetaminofén		
	Nomenclatura IUPAC: <i>N</i> -(4-hidroxifenil) etanamida	
Efectos secundarios		
Gastrointestinales:	-Estreñimiento -Vómitos	-Náuseas
Neurológicos:	-Dolor de cabeza	-Insomnio
Respiratorio:	-Atelectasia	-Neumonitis

Tomado a partir el sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.2 Ácido acetilsalicílico (AAS)

El AAS es un salicilato que se usa para tratar el dolor, fiebre, inflamación, migrañas y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes. Este medicamento inhibe la agregación plaquetaria y se usa en la prevención de coágulos sanguíneos, accidentes cerebrovasculares e infartos al miocardio (Moreno Brea , 2005).

Tabla 6. Efectos secundarios ocasionados por el uso de AAS

Efectos secundarios ocasionados por el uso del ácido acetilsalicílico	
	Fórmula molecular: $C_9H_8O_4$ Nombre IUPAC: ácido 2-acetiloibenzoico
Efectos secundarios	
Cardiovascular	-Insuficiencia cardiaca congestiva
Gastrointestinal	-Úlcera gastrointestinal
Ótico	-Tinnitus
Respiratorio	-Broncoespasmos

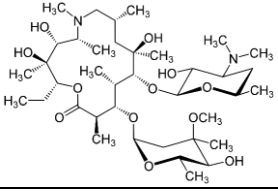
Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.3 Azitromicina

La azitromicina es un antibiótico de amplio espectro con una vida media larga y un alto grado de penetración tisular. Se usa principalmente para el tratamiento de infecciones respiratorias,

entéricas y genitourinarias (Fohner, Sparreboom , Altman , & Klein , 2017). En marzo de 2020, el gobierno francés financió un estudio para investigar el tratamiento de COVID-19 con una combinación de azitromicina e hidroxiclороquina. Los resultados fueron positivos, todos los pacientes que tomaron la combinación de fármacos evolucionaron satisfactoriamente dentro de los 6 días de tratamiento (Gautret, y otros, 2020).

Tabla 7. Efectos secundarios ocasionados por el uso de azitromicina

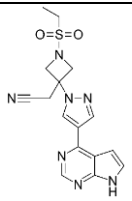
Efectos secundarios ocasionados por el uso de azitromicina	
	<p><i>Fórmula molecular</i> C₃₈H₇₂N₂O₁₂ <i>Nombre IUPAC:</i> 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.</p>
Efectos secundarios	
Gastrointestinales	-Dolor abdominal -Diarrea -Flatulencia -Náuseas
Neurológico	-Dolor de cabeza
Cardiovascular	-Intervalo QT prolongado -Torsade de pointes (TdP)

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.4 Baricitinib

Baricitinib es un inhibidor de la cinasa de Janus (JAK) que se usa para tratar la artritis reumatoide. Las JAK juegan un papel importante en las vías de señalización proinflamatoria, baricitinib atenúa la inflamación y las respuestas inmunitarias mediadas por JAK. Este fármaco recibió el uso de emergencia como tratamiento para COVID-19 en combinación con remdesivir en noviembre del 2020, la FDA aprobó completamente el uso de baricitinib para el tratamiento de COVID-19 en mayo de 2022 (OLIMIANT, 2020).

Tabla 8. Efectos secundarios ocasionados por el uso de baricitinib

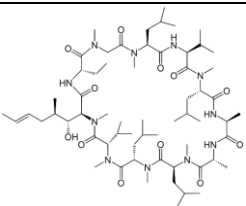
Efectos secundarios ocasionados por el uso de baricitinib	
	<p><i>Formula molecular</i> C₁₆H₁₇N₇O₂S <i>Nombre IUPAC:</i> {1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-azetidiny] acetonitril.</p>
Efectos secundarios comunes	
Gastrointestinales:	-Dolor abdominal -Náuseas
Neurológico:	-Dolor de cabeza
Respiratorio:	-Infección del tracto respiratorio inferior y superior
Cardiovascular:	-Infarto de miocardio -Muerte súbita cardíaca
Gastrointestinal:	-Perforación gastrointestinal
Respiratorio:	-Embolia pulmonar

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.5 Ciclosporina

Inmunosupresor ahorrador de esteroides que se usa en trasplantes de órganos y médula ósea, así como en afecciones inflamatorias como la colitis ulcerosa, artritis reumatoide y dermatitis atópica, es inhibidor de calcineurina conocido por sus propiedades inmunomoduladores que previenen el rechazo de trasplante de órganos (Forsythe & Paterson, 2014).

Tabla 9. Efectos secundarios ocasionados por el uso de ciclosporina

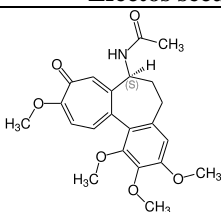
Efectos secundarios ocasionados por el uso de ciclosporina	
	<p><i>Fórmula molecular:</i> C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂; <i>Nombre IUPAC:</i> [R-[[R*,R*-(E)]]-(L-alanil-D-alanil- N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil- N-metil-L-valil-3-hidroxi-N,4-dimetil-L-2-amino-6-octenil-L-α-amino-butiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil- N-metil-L-leucil) cíclico.</p>
Efectos secundarios comunes	
Cardiovascular:	-Hipertensión
Neurológico:	-Dolor de cabeza -Encefalopatía -Convulsiones

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.6 Colchicina.

La colchicina es un alcaloide utilizado en el alivio sintomático del dolor en los ataques de gota y para tratar los síntomas inflamatorios de la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF). (Tezcan, Gulcemal, Límon , Korez , & Yılmaz, 2022).

Tabla 10. Efectos secundarios ocasionados por el uso de colchicina

Efectos secundarios ocasionados por el uso de colchicina	
	<p><i>Formula molecular:</i> C₂₂H₂₅NO₆ <i>Nombre IUPAC:</i> N-[(7S)-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxo-6,7-dihydro-5H-benzo[a]heptalen-7-yl]acetamide</p>
Efectos secundarios comunes	
Gastrointestinales	-Diarrea -Náuseas -Vómitos

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

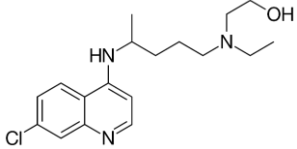
4.2.7 Hidroxicloroquina

Medicamento antipalúdico recetado en el tratamiento de la malaria, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso discoide crónico y el lupus eritematoso sistémico, también se usa para la

profilaxis de la malaria en regiones donde la resistencia a la cloroquina es probable (Vincent, Bergeron, Erickson, Rollin, & Ksiazek, 2005).

La autorización de uso de emergencia de la FDA para la hidroxicloroquina y la cloroquina en el tratamiento de la COVID-19 se revocó el 15 de junio de 2020 (Gautret, y otros, 2020).

Tabla 11. Efectos secundarios ocasionados por el uso de hidroxicloroquina

Efectos secundarios ocasionados por el uso de hidroxicloroquina	
	<p>Fórmula molecular: $C_{18}H_{26}N_3ClO$ Nombre IUPAC: (RS)-2-[[4-[(7-chloroquinolin-4-yl) amino]pentyl] (ethyl)amino]ethanol.</p>
Efectos secundarios comunes	
Gastrointestinales	-Náuseas
Efectos secundarios serios	
Cardiovascular	-Intervalo QT prolongado -Fibrilación ventricular
Metabólico endocrino	-Hipoglucemia (grave)
Ótico:	-Pérdida de audición

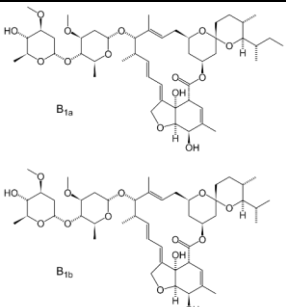
Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.8 Ivermectina

Medicamento antiparasitario que se usa para tratar los piojos, la oncocercosis, la strongiloidiasis, la ascariasis, la tricuriasis y la enterobiasis. (Stromectol, 2007).

Durante la pandemia de COVID-19, la ivermectina comenzó a ser usada fuera de etiqueta para la profilaxis y el tratamiento de COVID-19, hasta que se disponga de datos de alta calidad se debe evitar el uso de la ivermectina para estos fines (Urzagas, 2021).

Tabla 12. Efectos secundarios ocasionados por el uso ivermectina

Efectos secundarios ocasionados por el uso de ivermectina	
	<p>Fórmula molecular: $C_{48}H_{74}O_{14}$ Nombre IUPAC: (1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,10E,12S,13S,14E,16E,20R,21R,24S)-6'-[(2S)-butan-2-yl]-21,24-dihydroxy-12-[(2R,4S,5S,6S)-5-[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-4-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-5',11,13,22-tetramethylspiro[3,7,19trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]]pentacos-10,14,16,22tetraene-6,2'-oxane]-2-one.</p>
Efectos secundarios comunes	
Cardiovascular:	-Hipotensión ortostática -Taquicardia
Musculoesquelético:	-Mialgia

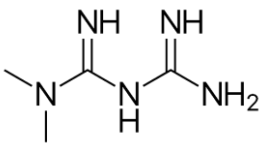
Neurológicos:	-Mareos	-Dolor de cabeza
---------------	---------	------------------

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.9 Metformina

Agente anti hiperglucémico biguanida, utilizado como farmacoterapia de primera línea utilizada en el tratamiento de la diabetes tipo II (Viollet , y otros, 2012).

Tabla 13. Efectos secundarios ocasionados por el uso de metformina

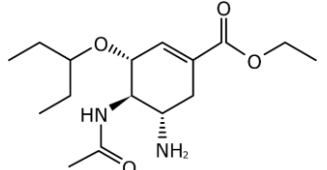
Efectos secundarios ocasionados por el uso de metformina		
	<i>Fórmula molecular: C₄H₁₁N₅; Nombre IUPAC: 3-(diaminomethylidene)-1,1-dimethylguanidine</i>	
Efectos secundarios comunes		
Gastrointestinales:	-Diarrea -Síndrome de malabsorción -Náuseas	-Flatulencia -Indigestión -Vómitos
Neurológicos:	-Astenia	-Cefalea

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.10 Oseltamivir

Inhibidor antiviral de la neuraminidasa que se usa para el tratamiento y la profilaxis de la infección por los virus de la influenza A, H1N1 y B. Inhibe la actividad de la enzima neuraminidasa viral que se encuentra en la superficie del virus, evitando la gemación de la célula huésped, la replicación viral y la infectividad (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), 2022). En 2017, la OMS rebajó el oseltamivir de su lista de medicamentos esenciales de un fármaco "básico" a un fármaco "complementario", por su rentabilidad limitada (Kmietowicz, 2017).

Tabla 14. Efectos secundarios ocasionados por el uso de oseltamivir

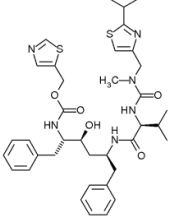
Efectos secundarios ocasionados por el uso de oseltamivir		
	<i>Formula molecular: C₁₆H₂₈N₂O₄ Nombre IUPAC: ethyl (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-pentan-3-yloxy-cyclohexene-1-carboxylate.</i>	
Efectos secundarios comunes		
Gastrointestinales:	-Náuseas	-Vómitos
Neurológico:	-Dolor de cabeza	
Efectos secundarios serios		
Cardiovascular:	-Disritmia cardíaca	
Gastrointestinales:	-Hemorragia gastrointestinal	-Colitis hemorrágica

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

4.2.11 Ritonavir

Inhibidor de la proteasa del VIH que interfiere en el ciclo reproductivo del virus. Se usa comúnmente como refuerzo de otros inhibidores de la proteasa, es un potente inhibidor de CYP3A que aumenta las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas del fármaco de otros inhibidores de la proteasa como el paritaprevir (Hull & Montaner, 2011).

Tabla 15. Efectos secundarios ocasionados por el uso de ritonavir

Efectos secundarios ocasionados por el uso de ritonavir	
	<p>Fórmula molecular: C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ Nombre IUPAC: 1,3-thiazol-5-ylmethyl N-[(2S,3S,5S)-3-hydroxy-5-[[[(2S)-3-methyl-2-[[methyl-[(2-propan-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate.</p>
Efectos secundarios comunes	
Cardiovascular:	-Edema -Bloqueo auriculoventricular -Intervalo PR prolongado -Bloqueo de rama derecha
Gastrointestinales:	-Dolor abdominal superior e inferior -Diarrea -Sentido del gusto alterado -Náuseas -Vómitos
Neurológicos:	-Astenia -Neuropatía periférica -Mareos -Parestesia
Respiratorio:	-Tos -Dolor de garganta
Inmunológicos:	-Reacción de hipersensibilidad -Anafilaxia

Tomado a partir del sitio: www.IBMmicromedex.com

5 Antecedentes

En el año 2021 en Nigeria se realizó una evaluación de fármacos de reposicionamiento para el tratamiento de COVID-19 (azitromicina, cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir, ritonavir y remdesivir) notificadas a la OMS, distinguiendo el género, edad y la región geográfica. Se informó que los trastornos gastrointestinales se reportaron principalmente en la azitromicina. Los trastornos generales y las condiciones del sitio de administración se informaron principalmente para hidroxiclороquina y ritonavir. Las investigaciones y las complicaciones de procedimientos y lesiones, se informaron principalmente en lopinavir y remdesivir. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fue mayormente reportado en la cloroquina. El grupo de edad de 18 a 44 años fue mayormente reportado en: azitromicina, cloroquina, lopinavir y ritonavir, la mayoría de las RAM notificadas procedían de EE.UU. Las notificaciones disminuyeron de 2016 a 2018, pero aumentaron en 2019 en azitromicina. Existió una disminución de 2016 a 2018 en la notificación en la cloroquina, mientras que la

cantidad de notificaciones fue igual en 2018 y 2019. La mayoría de los informes de RAM fue realizada por mujeres. Este estudio realiza un análisis retrospectivo de los informes de RAM, haciendo énfasis en el aumento o disminución de RAM durante los años en que se suscitó la pandemia de COVID-19 (Subedi, Dangi , & Bhattari , 2021).

Un estudio observacional multicéntrico sobre el uso de cloroquina en pacientes con COVID-19 en 197 pacientes concluyó que se produjeron RAM establecidas en el 26.9 % del grupo de cloroquina, es decir, mareos (10,2 %) y náuseas (9,1 %) (Huang, y otros, 2020).

Un estudio comparativo de RAM en inhibidores de la bomba de protones reportadas al programa mundial de farmacovigilancia de 1984 a 2017, analizo los fármacos omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol y dexlasoprasol. Se concluyo que el género femenino obtuvo más reportes, la edad entre 45 y 64 años fueron las que más reportaron RAM, el continente americano obtuvo mayores números de reportes, el omeprazol presento un mayor porcentaje de reportes entre los años 1984 y 2017. Sin embargo, el Esomeprazol presento 18.04% menos de reacciones que el omeprazol. Este estudio realiza un análisis de efectos secundarios de una misma categoría de fármacos (Vera Ortiz & Peña Rodriguez , 2018).

En un estudio realizado en el año 2021 se revisaron RAM durante la pandemia de COVID-19, de los siguientes fármacos: cloroquina, hidroxiclороquina y el interferón beta-1, se incluyeron 1080 pacientes, encontrando que los trastornos gastrointestinales fueron los efectos más comunes (43.5%), seguido por los trastornos hepato biliares (36.1%) y trastornos cardiacos (16.2%). Las RAM fueron mayormente detectadas con el uso de atazanavir (52.7%), seguido de cloroquina (36.8%) y lopinavir/ritonavir (34.6%) (Yeun Ang , Jia, Mohd Ali, Min Ang, & Azura , 2021).

En el estudio de RAM graves asociadas con ivermectina en África subsahariana y el resto del mundo. Se reportaron 2041 sospechas de RAM después de la administración de azitromicina, entre el año 2003 y 2020, de las cuales 209 reportes (10.2%) resultaron en muerte, se informaron 667 reportes después del uso de ivermectina, 208 reportes en África subsahariana y 459 en todo el mundo, el informe más frecuente fueron las encefalopatías (T. Campillo, Boussinesq, Bertout, Faillie, & B. Chesnais , 2021).

Tabla 16. Frecuencia de efectos adversos mayormente reportados por región y a nivel mundial.

Frecuencias de las diez sospechas de RAM más notificadas por regiones y en total			
Sospecha de RAM, n (%)	RAM de región Sub-Sahariana	RAM en el resto del mundo	Total, de RAM
Dolor de cabeza	60(73.2%)	22(26.8%)	82
Astenia	61(78.2%)	17(21.8%)	78
Prurito	47(61.8%)	29(38.2%)	76
Pirexia	42(66.7%)	21(33.3%)	63
Coma	31(86.1%)	5(13.9%)	36
Mareo	29(67.4%)	14(32.6%)	43
Vómito	16(50.0%)	16(50.0%)	34
Sarpullido	9(29.0%)	22(71.0%)	31
Diarrea	20(66.7%)	10(33.3%)	30

Tomado a partir de (T. Campillo, Boussinesq, Bertout, Faillie, & B. Chesnais, 2021).

Un estudio francés por Alexandre Gerard encontró 120 eventos cardíacos debido al uso de medicamentos para el manejo de COVID-19 (hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir-ritonavir y azitromicina), el 36.6% de los eventos cardíacos graves se asociaron con la prolongación QT del valor QTc. De 120 informes, 103 (85,8%) se asociaron con el uso de hidroxicloroquina, aproximadamente la mitad fueron tratados también con azitromicina. La azitromicina obtuvo 64 reportes, el lopinavir-ritonavir obtuvieron 17 reportes (14.2%) y la cloroquina **obtuvo 2 reportes (1.6%)**. **La mediana de tiempo hasta el inicio de las RAM fue de 3 días** (Gérard, y otros, "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers, 2020).

En un estudio de seguimiento activo de 217 pacientes con COVID-19 en China, se identificaron un total de 94 RAM en 82 pacientes. La tasa de incidencia de RAM fue de 37.8%, 119 pacientes (54.8%) utilizaron umifenovir, 179 pacientes (82.5%) utilizaron liponavir/ritonavir y 37 pacientes (17.1%) utilizaron cloroquina. Los trastornos gastrointestinales (23%) fueron las RAM más frecuentes, seguido por las hepatopatías (13.8%), trastornos en la piel (4.15%) e hiperlipidemia (1.8%). Las RAM se describen en la siguiente tabla (Sun, y otros, Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System, 2020).

Tabla 17. Frecuencia de RAM de los fármacos liponavir/ritonavir y umifenovir en pacientes con COVID-19

Frecuencia de RAM de los pacientes con COVID-19 según el momento de aparición					
RAM	Intervalo de tiempo entre la administración del fármaco y el inicio de las RAM, en días				
	≤1	1-3	4-7	8-14	≥14
Trastornos de la piel					
Sarpullido	2 (2.13)	1 (1.06)	2 (2.13)	3 (3.19)	0
Prurito	0	0	0	0	1(1.06)
Decoloración de piel	0	1(1.06)	0	0	0

Desordenes gastrointestinales					
Náuseas	0	2(2.13)	9(9.57)	2(2.13)	0
Náuseas y vómito	0	3(3.19)	4(4.25)	1(1.06)	0
Náuseas, vómito y diarrea	0	2(2.13)	0	0	0
Diarrea	1(1.06)	7(7.45)	8(8.51)	2(2.13)	1(1.06)
Vómito	1(1.06)	4(4.25)	1(1.06)	1(1.06)	0
Vómito y diarrea	0	1(1.06)	0	0	0
Trastornos del hígado y del sistema biliar					
Aumento de SGPT	0	8(8.51)	10(10.6)	11(11.7)	1(1.06)
Trastornos metabólicos y nutricionales					
Hiperlipidemia	0	1(1.06)	1(1.06)	1(1.06)	0
Trastornos del sistema nervioso					
Dolor de cabeza	0	0	1(1.06)	0	0
Total	4(9.57)	30(31.9)	36(38.3)	21(22.3)	3(3.19)

Los datos son n (%). Las RAM se presentan como síntomas individuales y clasificación de órganos del sistema, según la clasificación MedDRA. La frecuencia se calculó como número/94*100%. ADR, reacción adversa a medicamentos; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; MedDRA, Diccionario médico para actividades regulatorias; SGPT, pirúvico glutámico sérica transaminasa. Tomado de (Sun, y otros, Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System, 2020)

En América Latina y el Caribe (ALC), hasta el 2 de marzo de 2022, se habían notificado 65,4 millones de casos confirmados y 1,65 millones de muertes. En ALC el uso sin prescripción médica de hidroxiclороquina, la azitromicina o la ivermectina aumento durante la pandemia. Estos medicamentos no sólo son de interés para los investigadores, sino que las tendencias de búsqueda en Google en Brasil, México y Perú también indican un interés general. Más tarde, el uso de estos fármacos se extendió a la terapia preventiva, cuyo efecto final fue la creación de una falsa sensación de seguridad y una mala adherencia a las medidas preventivas probadas (Schwalb, Armyra, Méndez Aranda , & Ugarte Gil, 2022).

La aparición de COVID-19 en los primeros meses de 2020 resulto en un aumento sustancial en el uso imprudente de antibióticos en un intento de protegerse del virus, la ausencia de un tratamiento aprobado para los pacientes infectados con COVID-19 y el papel de las redes sociales en la creación de pánico entre las personas han sido factores que contribuyen al aumento drástico de la prevalencia de la automedicación con antibióticos. Se observan patrones de aumento del uso de azitromicina, penicilina, cefalosporinas y fluoroquinolonas durante la pandemia de COVID-19 (Jirjees, y otros, 2022).

Un estudio realizado en Jordania menciona que los patrones de uso de antibióticos cambiaron y el uso de ciertos antibióticos aumentó notablemente en 2020 en comparación con el 2019, por ejemplo, la azitromicina, aumentó en un 74 %, esto sugiere que la pandemia de COVID-19 podría dar lugar a prescripciones innecesarias de antibióticos (Elsayed , y otros, 2021)

En el documento “The scenari of self-medication practices during the COVID-19 pandemic; a systematic review”, se presentaron varios medicamentos como posibles candidatos para el tratamiento del COVID-19, la hidroxiclороquina, azitromicina, ivermectina, o suplementos vitamínicos. A pesar de esta información, la población prefirió la automedicación debido a la falta de acceso a la atención médica, la desinformación y el miedo a infectarse. Se realizó la evaluación de 14 estudios para dilucidar la prevalencia de la automedicación durante la pandemia de COVID-19. Se calculó que la tasa de prevalencia media de la automedicación durante la pandemia en todo el mundo era del 44.78 %. (Babu Shrestha, y otros, 2022)

Entre 14 estudios, los fármacos más utilizados fueron diferentes AINES y analgésicos como paracetamol, aspirina, ibuprofeno, etc. Seguidos de suplementos nutricionales (principalmente vitamina C y calcio), antibióticos, antialérgicos y antipalúdicos. Estos medicamentos se obtuvieron principalmente en farmacias y hospitales utilizando recetas previas, recomendaciones de amigos/familiares o farmacéuticos. Los datos de ocho estudios muestran que las causas más comunes de automedicación fueron fiebre, problemas respiratorios, miedo y no creer que los síntomas fueran lo suficientemente graves (Babu Shrestha, y otros, 2022).

La pandemia por COVID-19 ha generado una crisis económica, social y de salud, aproximadamente el 8% de la población mundial ha sido diagnosticada con la enfermedad, la crisis de salud por esta enfermedad ha llevado a que una parte de la población use fármacos ya sea para la prevención del contagio o para el tratamiento de los síntomas, sin que exista evidencia científica del uso de estos fármacos para el tratamiento. El uso de medicamentos aprobados por emergencia y medicamentos sin prescripción médica ha dejado una pregunta ¿los efectos secundarios producidos por los fármacos podrían crear una sinergia en la sintomatología de la COVID-19?, ¿el uso desmedido de fármacos en lugar de producir un alivio a la sintomatología podría exacerbar los síntomas durante la enfermedad? Con el fin de evitar hospitalizaciones y mayores problemas de salud, por lo que se exhorta a la población a no automedicarse.

Se realizó este análisis para observar las reacciones adversas ocasionadas por los principales fármacos usados durante la pandemia por COVID-19 (acetaminofén, AAS,

azitromicina, baricitinib, ciclosporina, colchicina, hidroxiclороquina, ivermectina, metformina, oseltamivir y ritonavir) y compararlos con la sintomatología producida por el virus.

6 Hipótesis

El tratamiento aprobado por emergencia del COVID 19 genero un incremento en la sintomatología de las RAMS producidas por el fármaco administrado y el cuadro clínico del COVID 19

7 Objetivos

7.1 Objetivo general

Realizar un análisis comparativo retrospectivo de las reacciones adversas reportadas por fármacos usados por reposicionamiento durante la pandemia de COVID-19.

7.2 Objetivos específicos

- Analizar el número RAM reportadas antes y después de la emergencia por COVID-19 de los medicamentos utilizados por reposicionamiento.
- Establecer una relación comparativa entre el número de RAM por el uso de fármacos de reposicionamiento para el tratamiento de la COVID-19 y la sintomatología propia de la enfermedad.
- Identificar los fármacos que modificaron su comportamiento en el número de reportes de RAMs durante los años de la emergencia sanitaria por COVID-19.

8 Marco metodológico

Se realizó un análisis basado en los datos de **acceso abierto** reportados por la plataforma VigiAccess.org publicado por la OMS. Esta plataforma administra los datos del programa VigiFlow. Se trata de un programa que funciona como base de datos en farmacovigilancia de diferentes países. VigiFlow permite la recolección, procesamiento y análisis de reportes de RAM y de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización, además de contar con la característica de poder compartir datos con la base mundial de la OMS-UMC u otros centros nacionales (Uppsala Monitoring Centre).

Sistema de Notificación VigiFlow

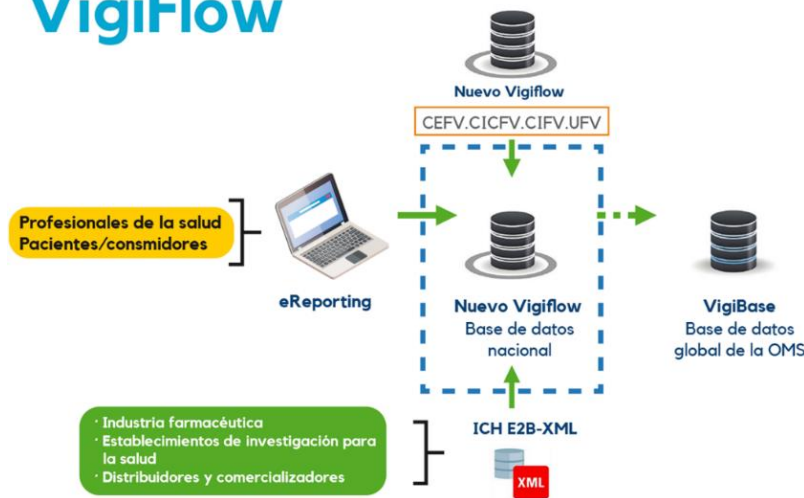


Gráfico 6. Sistema de notificación VigiFlow (Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios., 2020)

Este análisis fue basado en efectos secundarios reportados durante el uso de principios activos administrados para el tratamiento de la sintomatología producida por COVID-19, estos reportes fueron plasmados en hojas de cálculo de Excel. Para el análisis se graficaron las primeras 10 RAM según el porcentaje de reportes, con el objetivo de buscar una correlación entre la sintomatología producida por la enfermedad y las RAM producidas por el fármaco. Debido a que la nomenclatura utilizada en la plataforma vigiaccess no es única, sino que depende de quien realizó el reporte además se planteó realizar una subclasificación de las RAMs. La recopilación de estos datos se efectuó desde la liberación del fármaco al mercado hasta diciembre del año 2022.

A continuación, se dividieron los reportes respecto al género del paciente que **realizó** el reporte, continente y edad del paciente. Posteriormente se segmentaron las RAM respecto a la clasificación tipo MedDRA, tomando en cuenta los sistemas que la enfermedad COVID-19 afectaría: trastornos cardíacos, trastornos del oído y del laberinto, trastornos endocrinos, trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos del sistema nervioso, trastornos renales y urinarios y trastornos vasculares. Con estas 11 categorías se evaluaron las RAM más reportadas con el

objetivo de contrastar las RAM más reportadas de los fármacos **utilizados por reposicionamiento** y la sintomatología producida por la COVID-19

9 Criterios de inclusión

Los fármacos elegidos están dentro de los aprobados por emergencia para el tratamiento de la COVID-19: acetaminofén, AAS, azitromicina, baricitinib, ciclosporina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, metformina, oseltamivir y ritonavir. La elección de los fármacos se fundamentó por la revisión bibliográfica reportada por la secretaria de salud pública, se revisó el documento “Algoritmos internos para la atención de la COVID-19 descritos por el IMSS” y “Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México (consenso interinstitucional)”. En estos documentos se menciona el uso de fármacos para el tratamiento del cuadro clínico o medicamentos en fase de estudio. Además, se consideró lo mencionado por el gobierno de la ciudad de México durante la gestión de la Ing. Claudia Sheinbaum el 07 de febrero del 2022, durante esta administración se repartieron “kits anti-COVID”, los cuales contenían dosis de azitromicina, AAS e ivermectina. En la nueva actualización que publico la secretaria de salud pública en el documento (Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México, consenso de personas expertas del sector salud 2022), se eliminó la recomendación del uso de la ivermectina y colchicina para el tratamiento del COVID-19. La plataforma VigiAccess.org reporta 27 criterios de análisis de efectos secundarios según la clasificación tipo MedDRA: Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Trastornos cardiacos, Trastornos congénitos, familiares y genéticos, Trastornos del oído y del laberinto, Trastornos endocrinos, Trastornos oculares, Trastornos gastrointestinales, Trastornos y alteraciones en el lugar de administración, Trastornos hepato biliares, Trastornos el sistema inmunológico, Infecciones e infestaciones, Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento, Investigaciones, Trastornos del metabolismo y la nutrición, Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos), Trastornos del sistema nervioso, Embarazo, puerperio y condiciones perinatales, Problemas de productos, Trastornos psiquiátricos, Trastornos renales y urinarios, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, circunstancias sociales, Procedimientos quirúrgicos y médicos y Trastornos vasculares. En este estudio se

revisaron 10 clasificaciones MedDRA en base a los principales sistemas afectados por COVID-19 los cuales son: Trastornos cardiacos, Trastornos del oído y del laberinto, Trastornos endocrinos, Trastornos gastrointestinales, Trastornos del sistema inmunológico, Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos del sistema nervioso, Trastornos renales y urinarios, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y Trastornos vasculares. Para el análisis se tomaron en cuenta todos los efectos secundarios reportados en los 5 continentes, todas las edades y los géneros, todos los años reportados a partir de la liberación a uso clínico.

10 Criterios de exclusión

- Se excluyeron los fármacos que no fueron reportados en el documento “Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México”
- Se excluyeron los informes de RAM que no provinieran de la plataforma VigiAccess.org
- No se tomaron en cuenta las RAM reportadas en sistemas de clase tipo MedDRA, en sistemas que no fueran afectadas de manera significativa por la infección del virus del SARS-CoV-2.

11 Limitantes

La recopilación de las RAM en este documento no refleja ningún vínculo confirmado entre un medicamento y un efecto secundario. Este análisis no se puede utilizar para determinar la probabilidad de que ocurra o no un efecto secundario por el uso de un fármaco, así como inferir algún vínculo entre un efecto secundario sospechoso y un medicamento específico, debido a que se realiza la recopilación de efectos secundarios informados y la cantidad de veces que se reportó algún efecto secundario. Estos reportes no incluyen información acerca de factores que influyen en el análisis entre el efecto secundario y el uso del fármaco, como lo son: número de personas totales que tomaron el fármaco sin presentar algún efecto secundario, tiempo de utilización del fármaco, dosis utilizada del fármaco, estado de salud en el que se encontraba el paciente entre otros factores que podrían afectar la aparición de algún efecto secundario. La confirmación de un vínculo causal es un proceso que requiere una evaluación científica exhaustiva y una evaluación detallada.

12 Resultados

12.1 Reportes de efectos secundarios durante el uso de fármacos por reposicionamiento para el tratamiento de COVID-19 según el género del paciente, continente de reporte y edad del paciente.

La mayoría de RAM que se realizaron a nivel global, fueron reportadas en el continente americano y asiático. Respecto a los reportes condicionados por el género se observa una mayoría en el sexo femenino reportándose en 9 de 11 fármacos utilizados en este estudio. Por otra parte, se observa una constante en los grupos de edades de 18-44 años y 45-64 años reportados en 7 fármacos con mayor uso.

Tabla 18. Número y porcentaje de RAM según el continente de reporte, edad y género para: acetaminofén, AAS, azitromicina, baricitinib, ciclosporina y colchicina.

	Acetaminofén	Ácido acetilsalicílico	Azitromicina	Baricitinib	Ciclosporina	Colchicina
Continente	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes
África	3645(2%)	2401(1%)	1726(2%)	53(0%)	313(1%)	158(1%)
América	68173(37%)	57637(29%)	24522(31%)	2376(17%)	30602(50%)	3089(26%)
Asia	62579(34%)	61096(31%)	40096(51%)	858(6%)	9649(16%)	4397(38%)
Europa	45507(25%)	71159(36%)	12080(15%)	10223(75%)	19121(31%)	3606(31%)
Oceanía	3377(2%)	3859(2%)	582(1%)	71(1%)	1402(2%)	411(4%)
Total	183281	196152	79006	13591	61087	11661
Edades	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes
0 - 27 días	443(0%)	167(0%)	101(0%)	6(0%)	92(0%)	16(0%)
28 días a 23 meses	5952(3%)	711(0%)	2227(3%)	5(0%)	503(1%)	18(0%)
2 - 11 años	12094(7%)	2630(1%)	10537(13%)	16(0%)	2737(4%)	118(1%)
12 - 17 años	7918(4%)	2122(1%)	2756(3%)	22(0%)	1779(3%)	171(1%)
18 - 44 años	51079(28%)	22433(11%)	22339(28%)	1113(8%)	10459(17%)	1811(16%)
45 - 64 años	34893(19%)	47715(24%)	16422(21%)	4136(30%)	15530(25%)	3170(27%)
65 - 74 años	14374(8%)	40980(21%)	6976(9%)	2284(17%)	6047(10%)	2166(19%)
≥ 75 años	15301(8%)	55196(28%)	5635(7%)	1244(9%)	3268(5%)	2455(21%)
Sin especificar	41233(22%)	24198(12%)	12013(15%)	4765(35%)	20672(34%)	1736(15%)
Género	Reporte	Reportes	Reportes	Reporte	Reporte	Reporte
Femenino	105179(57%)	85811(44%)	42962(54%)	10199(75%)	31584(52%)	4179(36%)
Masculino	62402(34%)	102014(52%)	32331(41%)	2979(22%)	24516(40%)	7050(60%)
Sin especificar	15801(9%)	8480(4%)	3731(5%)	467(3%)	5037(8%)	444(4%)

*Nota: se remarca en negritas el mayor porcentaje encontrado por categorías

Tabla 19. Número y porcentaje de RAM según el continente, edad y género para: hidroxiclороquina, ivermectina, metformina, oseltamivir y ritonavir.

	Hidroxiclороquina	Ivermectina	Metformina	Oseltamivir	Ritonavir
Continentes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes
África	703(2%)	1305(19%)	1575(2%)	105(1%)	179(1%)
América	18598(52%)	3882(57%)	38800(38%)	7809(38%)	8455(50%)
Asia	6865(19%)	431(6%)	33662(33%)	10504(51%)	900(5%)
Europa	8949(25%)	1175(17%)	26744(26%)	2043(10%)	7117(42%)
Oceanía	629(2%)	33(0%)	1331(1%)	226(1%)	162(1%)
Total	35764	6826	102112	20687	16333
Edades	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes
0 - 27 días	86(0%)	2(2%)	115(0%)	102(0%)	215(1%)
28 días a 23 meses	50(0%)	16(0%)	75(0%)	878(4%)	92(1%)
2 - 11 años	173(0%)	276(4%)	134(0%)	4455(22%)	173(1%)
12 - 17 años	443(1%)	296(4%)	467(0%)	1480(7%)	142(1%)
18 - 44 años	8119(23%)	2568(38%)	10013(10%)	4380(21%)	6200(37%)
45 - 64 años	11192(31%)	1609(24%)	35218(34%)	2566(12%)	4142(25%)
65 - 74 años	4478(13%)	461(7%)	20241(20%)	899(4%)	443(3%)
≥ 75 años	2316(6%)	294(4%)	13381(13%)	998(5%)	141(1%)
Sin especificar	8907(25%)	1304(19%)	22468(22%)	4929(24%)	5265(31%)
Género	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes	Reportes
Femenino	24279(68%)	3748(55%)	52641(54%)	10628(51%)	5215(31%)
Masculino	8593(25%)	2547(37%)	41073(40%)	8217(40%)	9319(55%)
Sin especificar	2928(8%)	510(7%)	5515(5%)	1895(9%)	2319(14%)

*Nota: se remarca en negritas el mayor porcentaje encontrado por categorías

12.2 Reportes de RAM durante el uso de fármacos por reposicionamiento para el tratamiento de COVID-19 según el año de reporte.

Se analizó la incidencia de reportes por año para cada uno de los 11 fármacos estudiados para encontrar una relación entre el número de reportes y su uso durante la emergencia por COVID-19.

Acetaminofén: En el año 2014 se realizaron 7% de reportes, en el año 2019 se presentaron 12%, el año 2020 presentó 8%, el 2021 presentó 7%, en el año 2022 se han reportado 6% (ver gráfico 7). Por lo que no se observó incremento en el número de reportes.

Ácido acetilsalicílico: En el año 2014 se realizaron 8% de reportes, en el año 2019 se presentaron 9%, posteriormente no se observan cambios significantes (ver gráfico 7). Por lo que no se observó incremento en el número de reportes.

Azitromicina: El año 2019 se realizaron 10% de reportes, el año 2020 obtuvo 16%, posteriormente el año 2021 obtuvo 8% y en el año 2022 se reportó 6% (ver gráfico 7). Observamos que en el 2020 se duplicó el número de reportes.

Baricitinib: El año 2018 se reportó 10%, en el año 2019 se reportó 25%, el año 2020 reportó 21%, el año 2021 obtuvo 24%, en el 2022 se han reportado 20% (ver gráfico 7). Si bien se presentó un incremento en el número de reportes este fue antes de la emergencia sanitaria por COVID-19.

Ciclosporina: En el año 2014 se reportó 7%, en el año 2019 se realizaron 9%, el año 2020 obtuvo 6%, en el año 2021 se observa 7%, en el año 2022 se han realizado 5% de reportes (ver gráfico 7). Por lo que no se observó incremento en el número de reportes.

Colchicina: En el año 2019 se reportó 10%, el año 2020 obtuvo 10%, posteriormente el año 2021 obtuvo 9%, en el año 2022 se realizaron 8% de reportes (ver gráfico 8). Vemos que no se observó incremento en el número de reportes.

Hidroxicloroquina: En el año 2018 se reportó 14%, el año 2019 presento 12%, en el año 2020 se reportó 20%, posteriormente el año 2021 obtuvo 11%, hasta diciembre del año 2022 se reportó 6% de reportes (ver gráfico 8). Observamos que en el 2020 se duplicó el número de reportes y posteriormente volvió a disminuir.

Ivermectina: En el año 2018 se reportó 11%, el año 2019 presento 8%, el año 2020 con 21%, posteriormente el año 2021 con 18%, hasta diciembre del 2022 con 15% reportes (ver gráfico 8). Observamos que en el 2020 se duplicó el número de reportes

Metformina: En el año 2014 se reportó 7%, el año 2019 presento 11%, el año 2020 se reportó 10%, el año 2021 reporto 9%, hasta diciembre del 2022 se reportó 7% (ver gráfico 8). Por lo que no se observó incremento en el número de reportes.

Oseltamivir: El año 2010 reporto 19%, el año 2019 reporto 10%, el año 2020 reporto 9%, el año 2021 reporto 4% y hasta diciembre del 2022 se realizaron 4% reportes (ver gráfico 8). Por lo que no se observó incremento en el número de reportes.

Ritonavir: En el 2014 se reportaron 10%, el año 2019 se reportaron 5%, en el año 2020 se reportó 4%, en el año 2021 se reportaron 3% reportes, hasta diciembre del 2022 se han realizaron (3%) de reportes (ver gráfico 8). Por lo que no se observó incremento en el número de reportes.

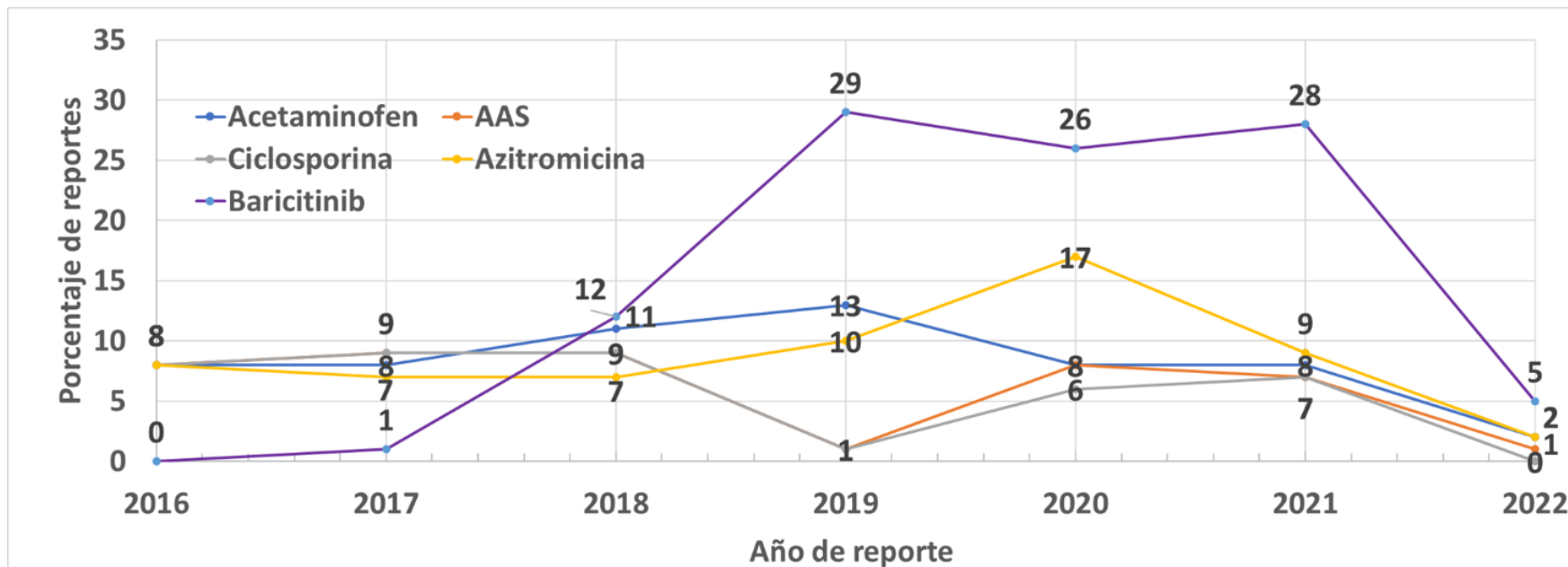


Gráfico 7. RAM reportadas según el año de reporte durante el uso de fármacos por reposicionamiento para el tratamiento de COVID-19: acetaminofén, AAS, azitromicina, baricitinib y ciclosporina. Se observó un incremento en el número de reportes en baricitinib antes y durante los años en los que se presentó la emergencia sanitaria por COVID-19 por lo que no se podría atribuir a su uso por reposicionamiento.

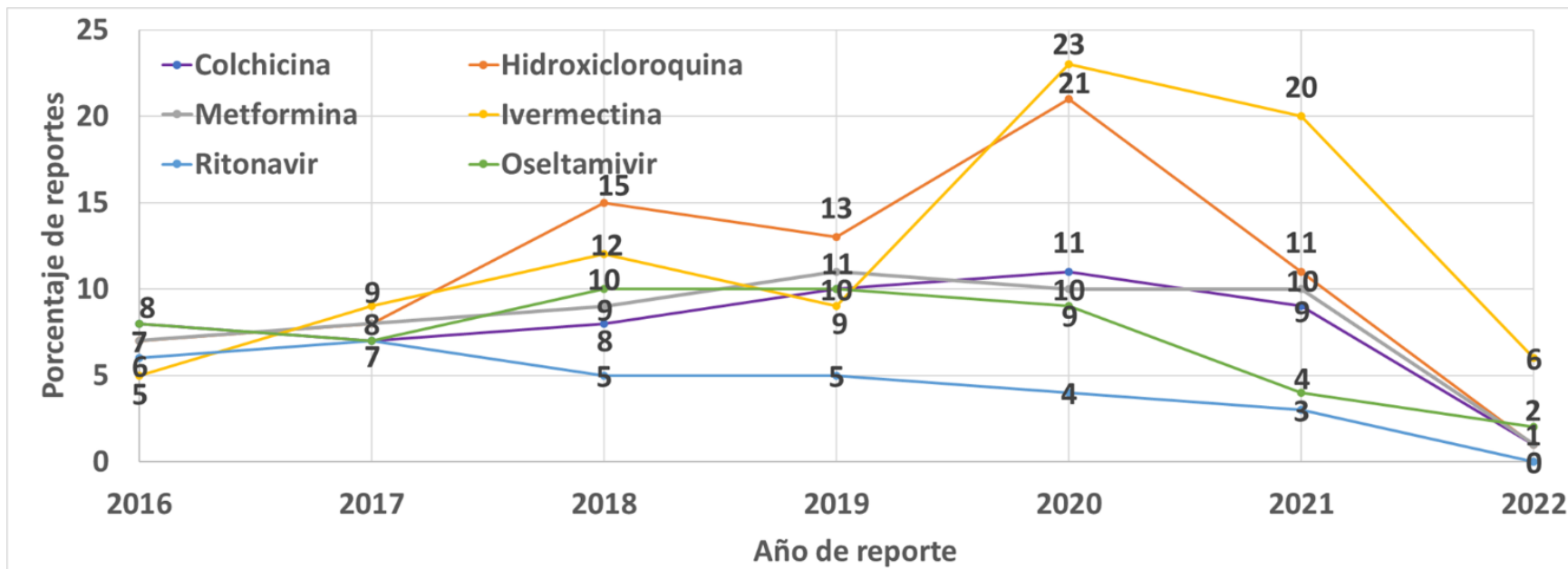


Gráfico 8. RAM reportadas según el año de reporte durante el uso de fármacos por reposicionamiento para el tratamiento de COVID-19: colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, metformina, oseltamivir y ritonavir. Los fármacos en los que podemos observar un incremento durante la etapa de emergencia sanitaria por COVID -19 fueron hidroxicloroquina e ivermectina.

13 RAM reportadas durante el uso de fármacos por reposicionamiento de acuerdo a la clasificación MedDRA

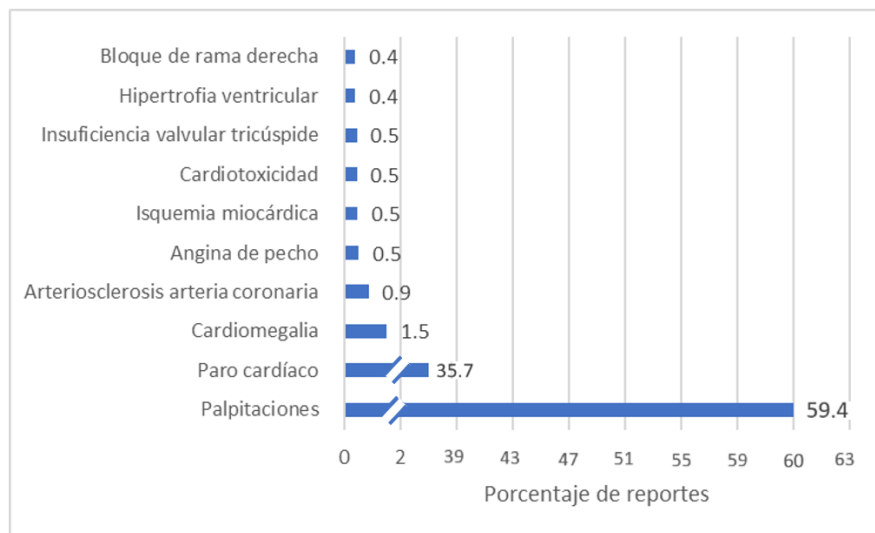
13.1 Reportes de RAM asociados al uso de acetaminofén

A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de acetaminofen considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

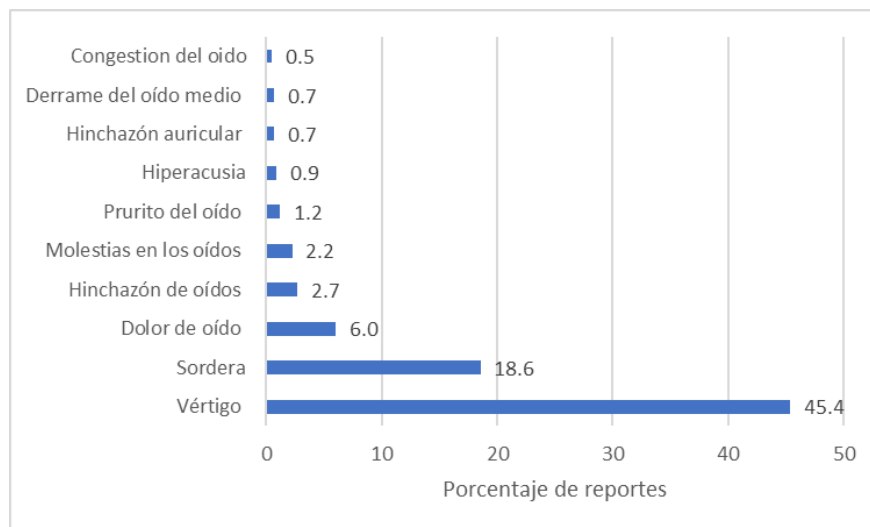
- En los trastornos cardiacos las palpitaciones fue la RAM más reportada (59.4%), en segundo lugar, el paro cardiaco (35.7%) y en tercer lugar la cardiomegalia (1.5%). Se obtuvieron en total 5339 reportes en esta categoría (ver gráfico 9).
- En los trastornos del oído y del laberinto, el vértigo fue la RAM más reportada (45.4%), en segundo lugar, la sordera (18.6%) y en tercer lugar el dolor de oído (6%). Se obtuvieron en total 1033 reportes en esta categoría (ver gráfico 9).
- En los trastornos endocrinos, el trastorno tiroideo fue la RAM más reportada (47.5%), seguido por trastorno suprarrenal (17.3%) y en tercer lugar el síndrome de Cushing (6.5%). Se obtuvieron en total 139 reportes en esta categoría (ver gráfico 10).
- En los trastornos gastrointestinales, el vómito fue la RAM más reportada (27%), seguido por las náuseas (22.8%) y en tercer lugar el dolor abdominal (17.4%), Se obtuvieron en total 29104 reportes en esta categoría (ver gráfico 10).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue la anafilaxia (99.98%), en segundo lugar, el rechazo de trasplante (0.29%), en tercer lugar, Linfocitosis hemofagocítica (0.23%). Se obtuvieron en total 6114 reportes en esta categoría (ver gráfico 10).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, el trastorno más reportado fue acidosis metabólica (27.2%), en segundo lugar, el trastorno alimenticio (17.6%) y en tercer lugar la deshidratación (7.9%). Se obtuvieron en total 4139 reportes en esta categoría (ver gráfico 10).
- En los trastornos del sistema nervioso la RAM más reportada fueron mareos (18.5%), seguido por la somnolencia (17.8%) y en tercer lugar el dolor de cabeza (17.6%). Se obtuvieron en total 19505 reportes en esta categoría (ver gráfico 11).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue la insuficiencia renal aguda (63.5%) en segundo lugar trastornos de la orina (9%) y en tercer lugar la nefritis

del túbulo intersticial (3.6%). Se obtuvieron en total 4726 reportes en esta categoría (ver gráfico 11).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue la disnea (38.1%), seguido por la tos (8.2%) y en tercer lugar el paro respiratorio (5.8%). Se obtuvieron en total 10393 reportes en esta categoría (ver gráfico 11).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue la hipotensión (42.6%), en segundo lugar, la hipertensión (10.3%) y en tercer lugar el enrojecimiento (9.6%). Se obtuvieron en total 5558 reportes en esta categoría (ver gráfico 11).

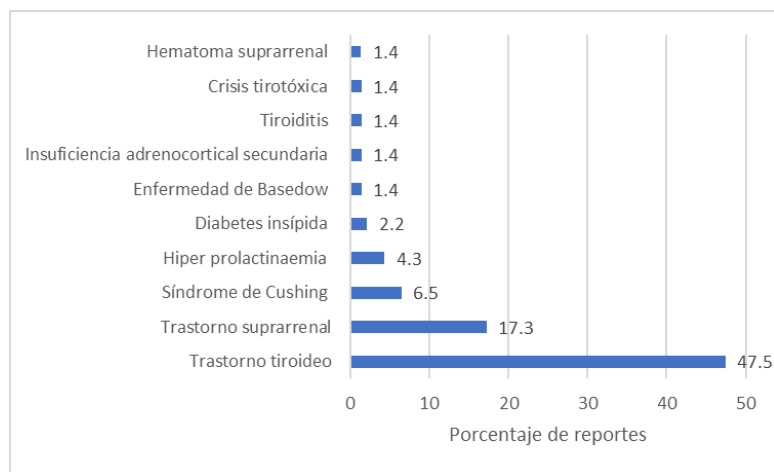


A)

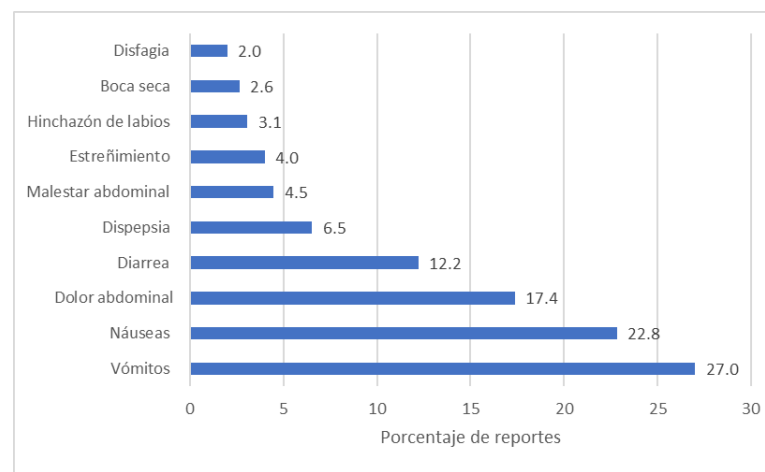


B)

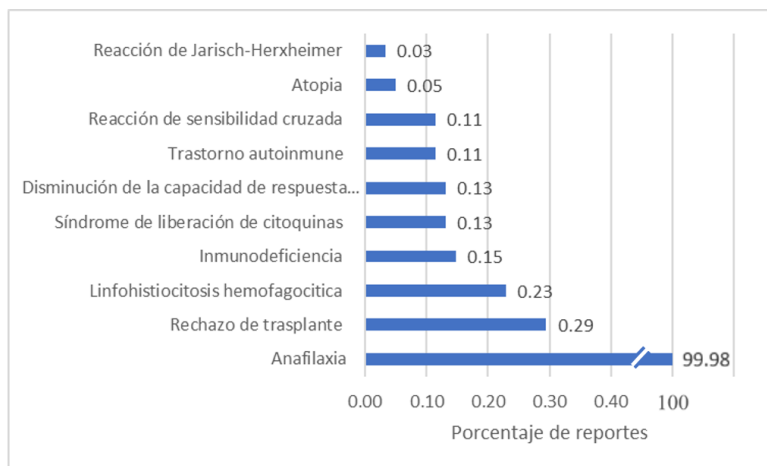
Gráfico 9. RAM reportadas por el uso de acetaminofén. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



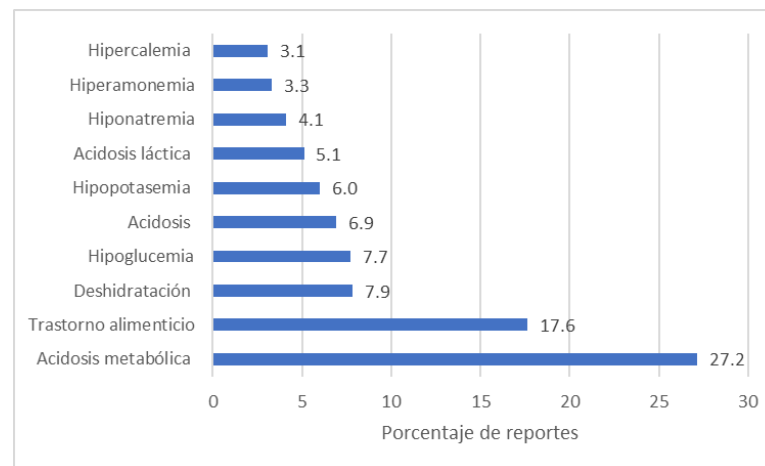
C)



D)

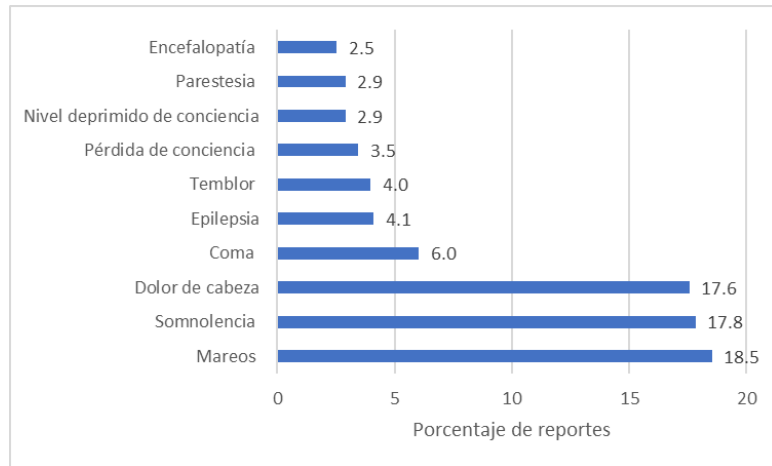


E)

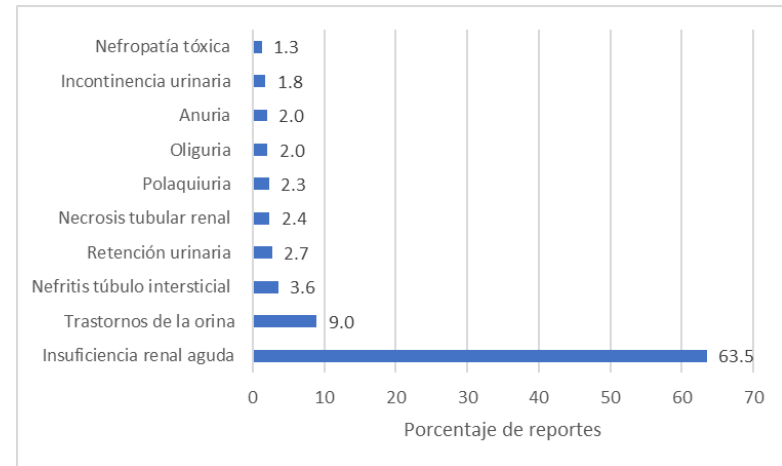


F)

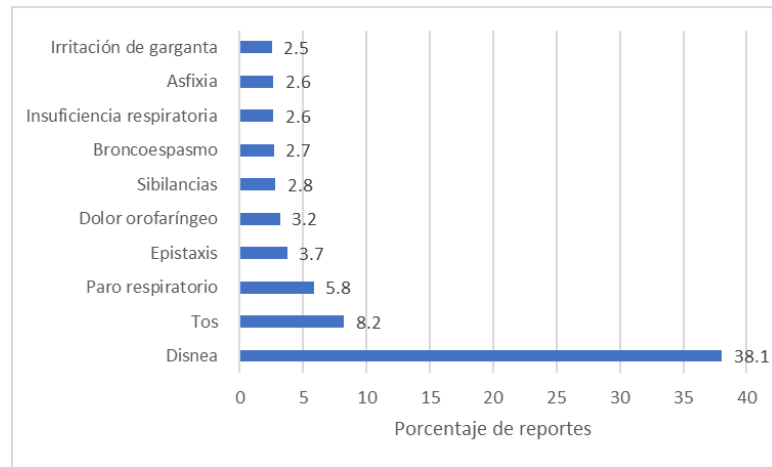
Gráfico 10. RAM reportadas por el uso de acetaminofén C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastorno del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



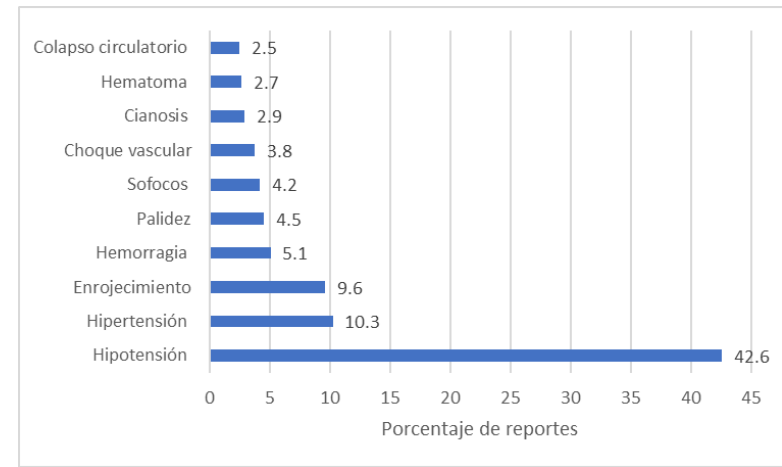
G)



H)



I)



J)

Gráfico 11. RAM reportadas por el uso de acetaminofén. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares- Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

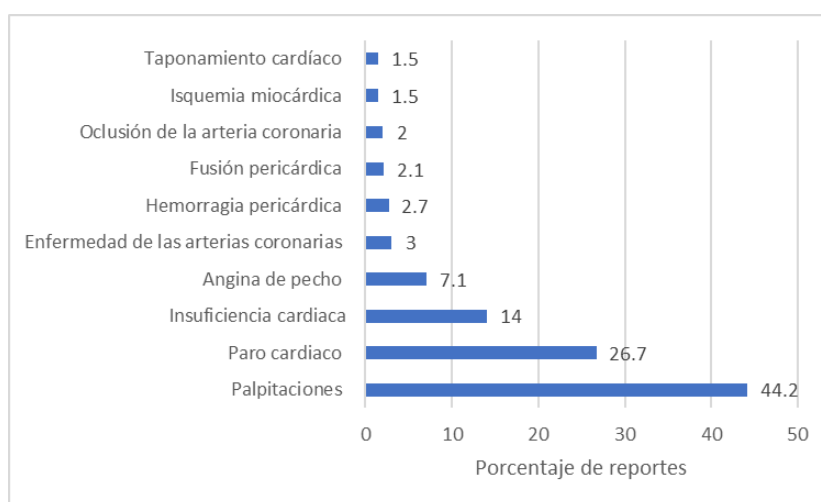
13.2 RAM reportadas durante el uso de AAS

A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de AAS considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

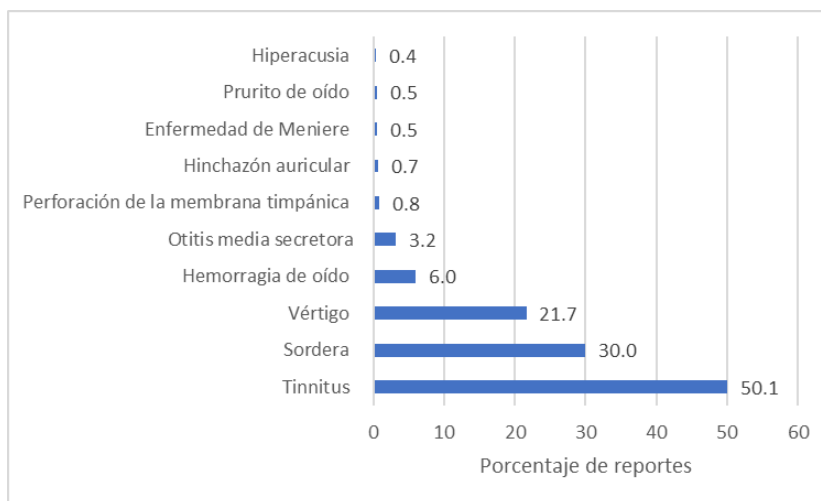
- En los trastornos cardiacos, el trastorno más reportado fueron las palpitaciones (44.2%), en segundo lugar, la insuficiencia cardiaca (14%) y en tercer lugar el paro cardiaco (26.7%). Se obtuvieron en total 8444 reportes en esta categoría (ver gráfico 12).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue el tinnitus (50.1%), en segundo lugar, la sordera (30%) y el vértigo en tercer lugar (21.7%). Se obtuvieron en total 2087 reportes en esta categoría (ver gráfico 12).
- En los trastornos endocrinos, el trastorno tiroideo fue la RAM más reportada (60.1%), seguido por el trastorno suprarrenal (15.8%) y en tercer lugar la secreción inapropiada de hormona antidiurética (6.6%). Se obtuvieron en total 273 reportes en esta categoría (ver gráfico 13).
- En los trastornos gastrointestinales, la hemorragia gastrointestinal fue la RAM más reportada (50.8%), seguido de las melenas (10.4%) y en tercer lugar la hematemesis (6.5%). Se obtuvieron en total 74730 reportes en esta categoría (ver gráfico 13).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la anafilaxia fue la RAM más reportada (99.96%), en segundo lugar, el trastorno autoinmune (0.2%) y en tercer lugar el síndrome inflamatorio multisistémico (0.2%) Se obtuvieron en total 6851 reportes en esta categoría (ver gráfico 13).
- En los trastornos del metabolismo y la nutrición, la RAM más reportada fue el trastorno alimenticio (19%), en segundo lugar, la hipoglucemia (9%) y en tercer lugar la hipercalemia (8.3%). Se obtuvieron en total 3967 reportes en esta categoría (ver gráfico 13).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fue hemorragia cerebral (39.2%), en segundo lugar, mareos (15.8%) y en tercer lugar dolor de cabeza (10.4%). Se obtuvieron en total 25753 reportes en esta categoría (ver gráfico 14).
- En los trastornos renales y urinarios la RAM más reportada fueron los trastornos de la orina (46.1%), en segundo lugar, la insuficiencia renal aguda (36.1%) y en tercer lugar

la hemorragia de vías urinarias (1.9%). Se obtuvieron en total 9773 reportes en esta categoría (ver gráfico 14).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue la hemorragia nasal (39.3%), en segundo lugar, la disnea (23.7) y en tercer lugar la hemoptisis (7.5%). Se obtuvieron en total 24229 reportes en esta categoría (ver gráfico 14).
- En los trastornos vasculares, la hemorragia fue la RAM más reportada (40.3%), en segundo lugar, el hematoma (18.9%) y en tercer lugar la hipotensión (11.4%). Se obtuvieron en total 15542 reportes en esta categoría (ver gráfico 14).

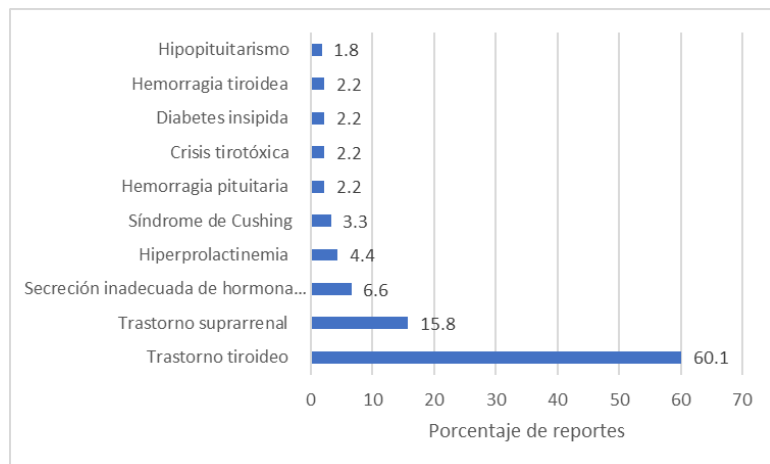


A)

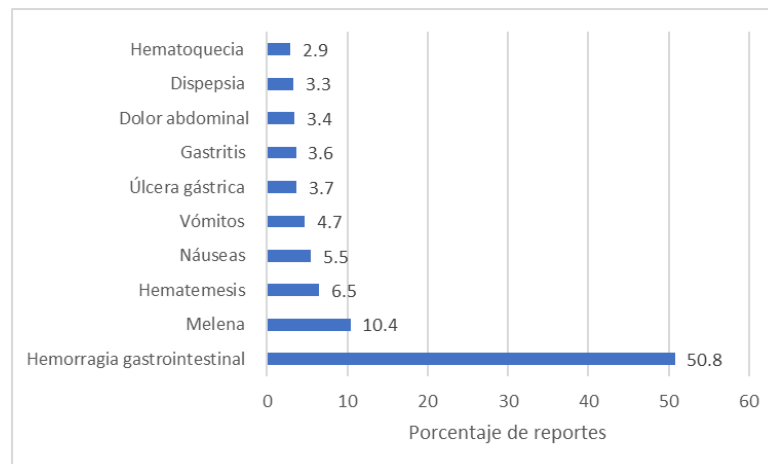


B)

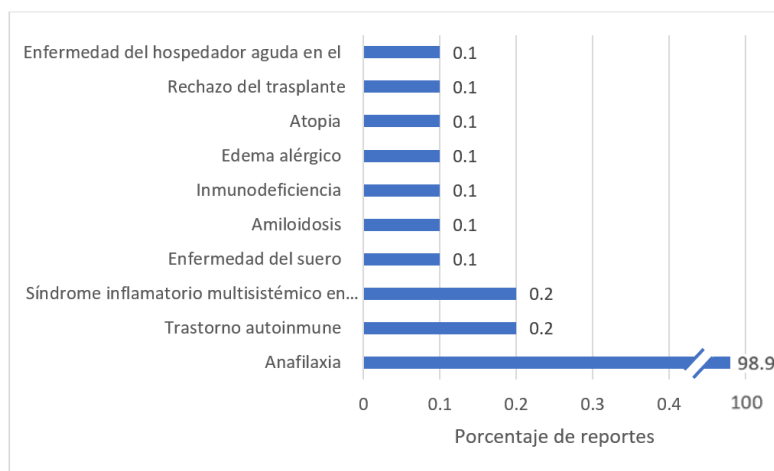
Gráfico 12. RAM reportadas por el uso de AAS. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



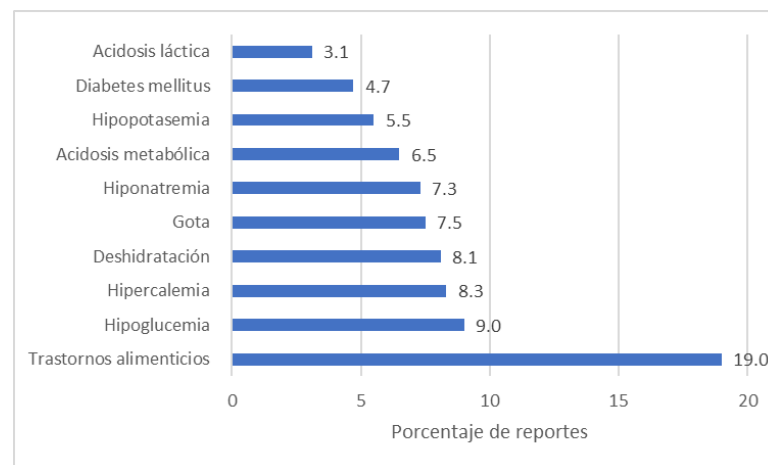
C)



D)

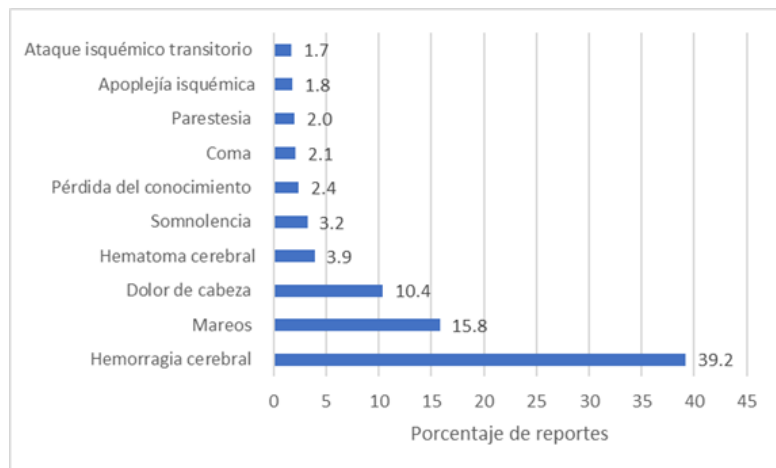


E)

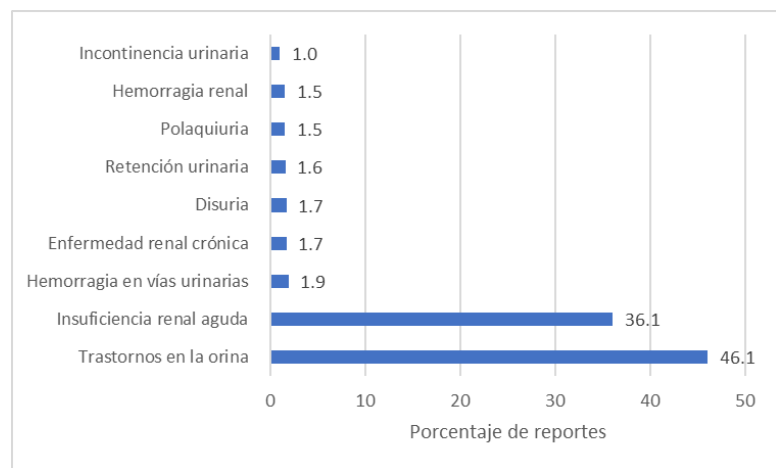


F)

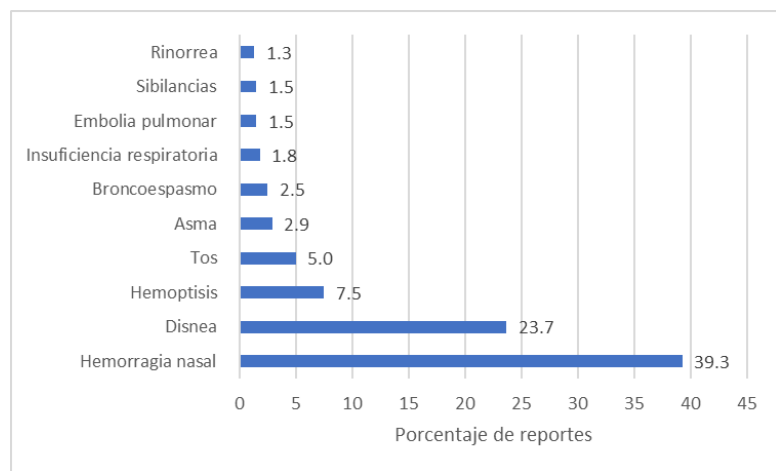
Gráfico 13. RAM reportadas por el uso de AAS.C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



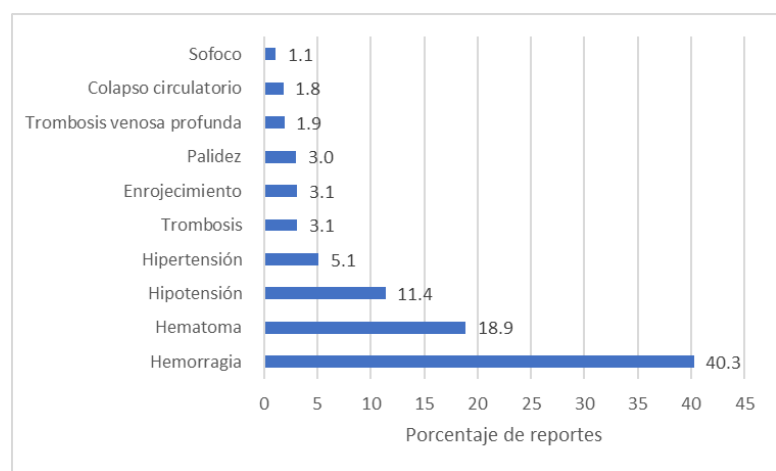
G)



H)



I)



J)

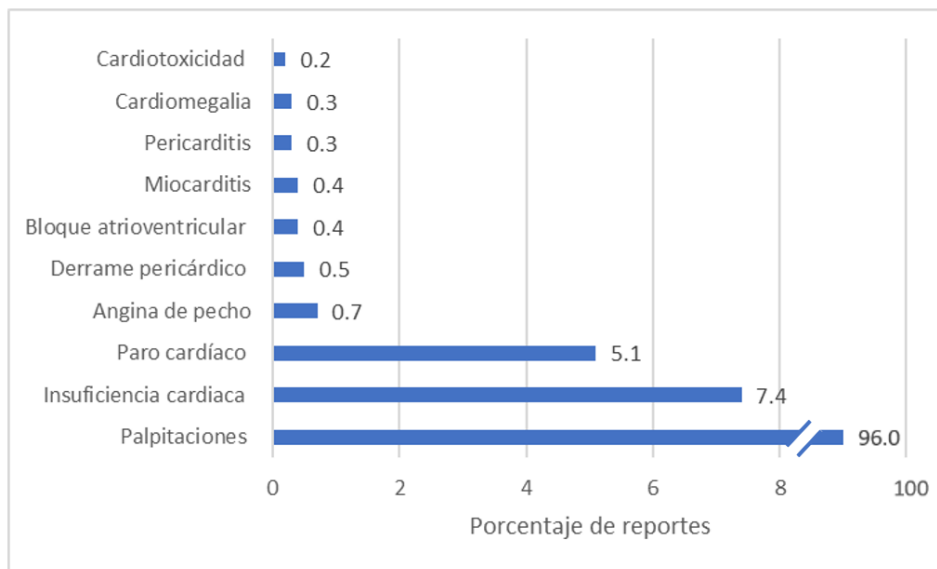
Gráfico 14. RAM reportadas por el uso de AAS. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.3 RAM reportadas durante el uso de azitromicina

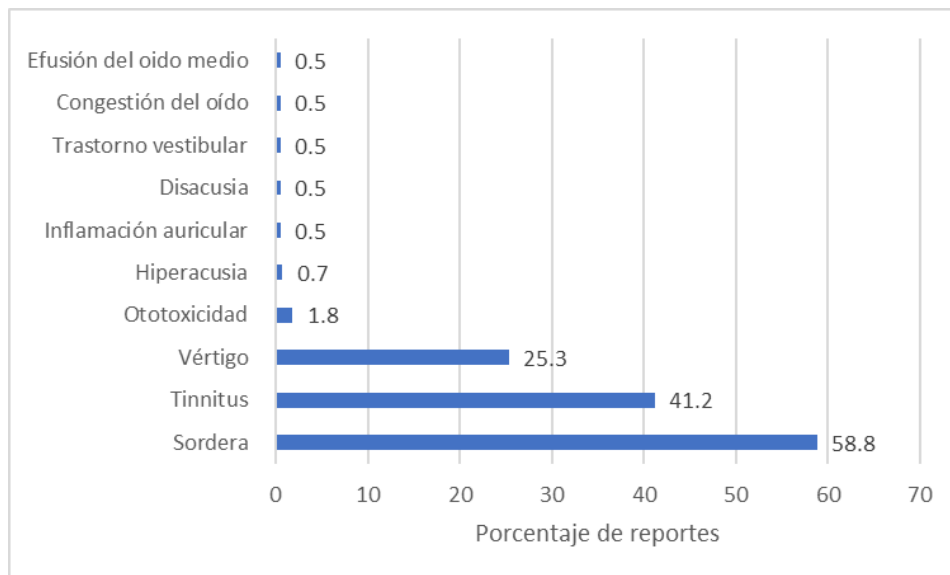
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de acetaminofén considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardiacos, la RAM más reportada fueron las palpitaciones (96.7%), en segundo lugar, insuficiencia cardiaca (7.4%) y en tercer lugar paro cardiaco (5.1%). Se obtuvieron en total 4759 reportes en esta categoría (ver gráfico 15).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue la sordera (59.2%), en segundo lugar, el tinnitus (34.5%) y en tercer lugar el vértigo (21.2%). Se obtuvieron en total 2036 reportes en esta categoría (ver gráfico 15).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fueron trastornos de la tiroides (47.1%), en segundo lugar, secreción inadecuada de hormona diurética (18.6%) y en tercer lugar el trastorno suprarrenal (8.6%). Se obtuvieron en total 70 reportes en esta categoría (ver gráfico 16).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fue el dolor abdominal (36.3%) en segundo lugar, las náuseas (29.6%) y, en tercer lugar, la diarrea (27.7%). Se obtuvieron en total 27767 reportes en esta categoría (ver gráfico 16).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue anafilaxia (98.3%), en segundo lugar, enfermedad del suero (0.5%) y en tercer lugar síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (0.3%). Se obtuvieron 6558 reportes en esta categoría (ver gráfico 16).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, la RAM más reportada fueron trastornos alimenticios (52.4%), deshidratación (10%) y la hipocalcemia (4.4%). Se obtuvieron en total 1556 reportes en esta categoría (ver gráfico 16).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fue el mareo (30.5%), en segundo lugar, el dolor de cabeza (23.3%) y en tercer lugar la hipoestesia (6.9%) Se obtuvieron en total 9604 reportes en esta categoría (ver gráfico 17).
- En los trastornos renales y urinarios la RAM más reportada fue la lesión renal aguda (35.9%), en segundo lugar, trastornos de la orina (27.3%) y en tercer lugar la disuria (8.1%). Se obtuvieron en total 1259 reportes en esta categoría (ver gráfico 17).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue disnea (44.9%), en segundo lugar, tos (17.1%) y en tercer lugar la taquipnea (4.7%). Se obtuvieron en total 6136 reportes en esta categoría (ver gráfico 17).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue palidez (20.9%), en segundo lugar, el enrojecimiento (22.3%) y en tercer lugar la hipotensión (11.9%). Se obtuvieron en total 3475 reportes en esta categoría (ver gráfico 17).

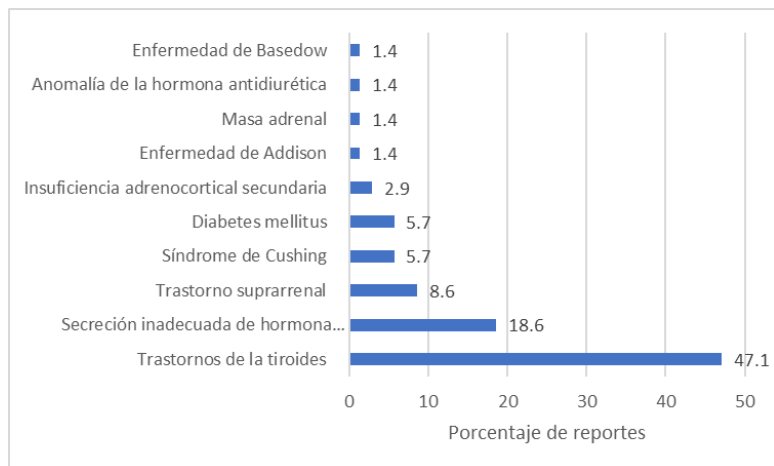


A)

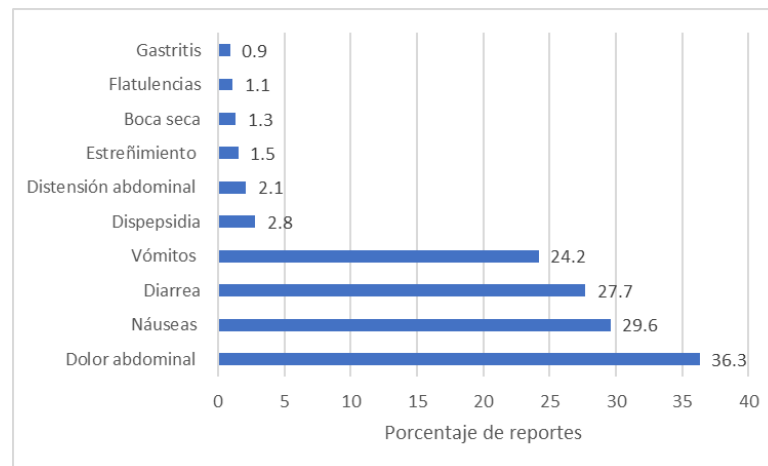


B)

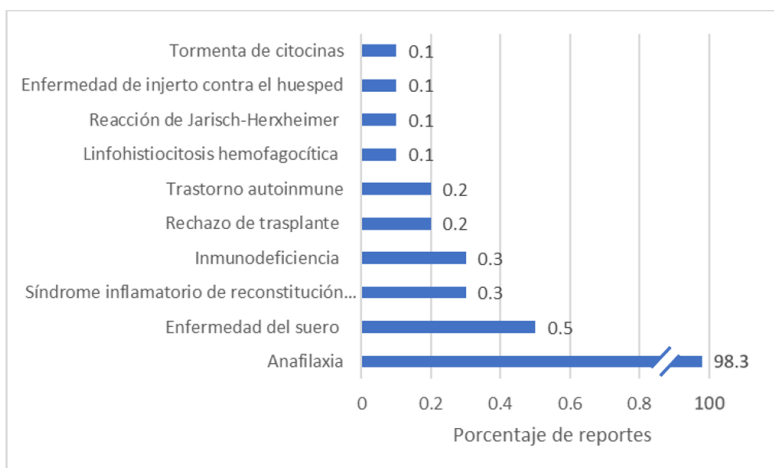
Gráfico 15. RAM reportadas por el uso de azitromicina. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



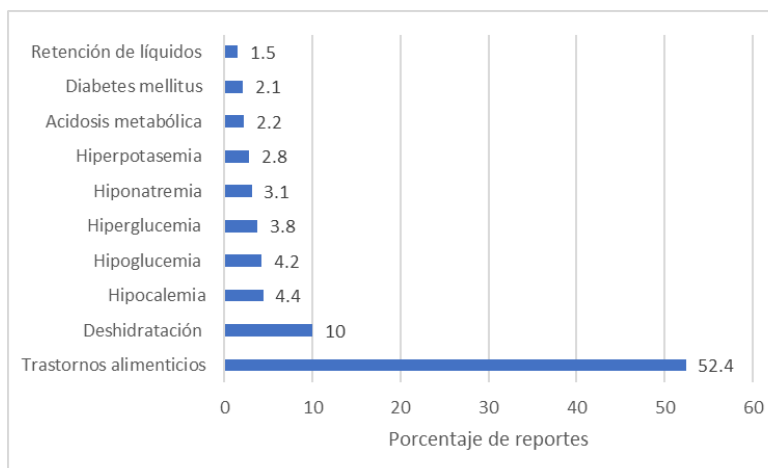
C)



D)

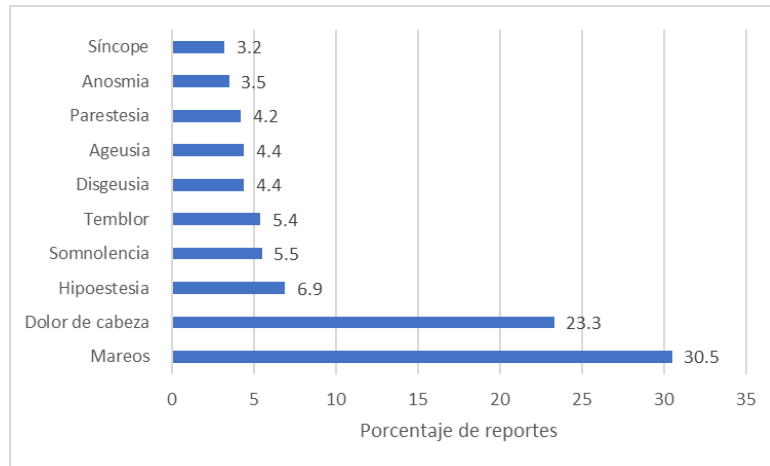


E)

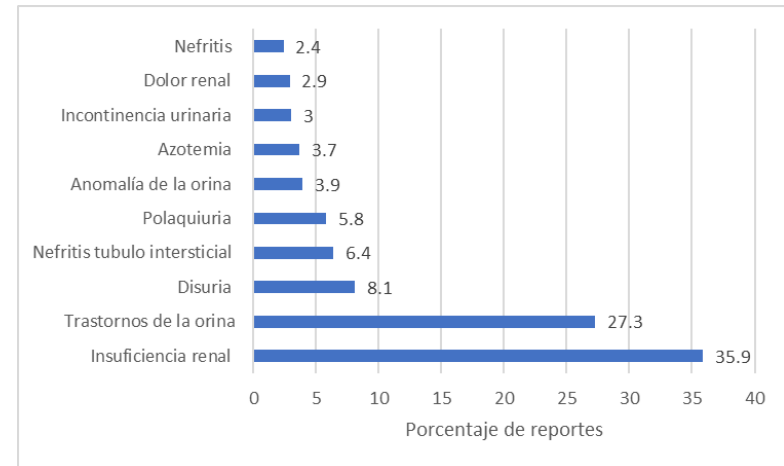


F)

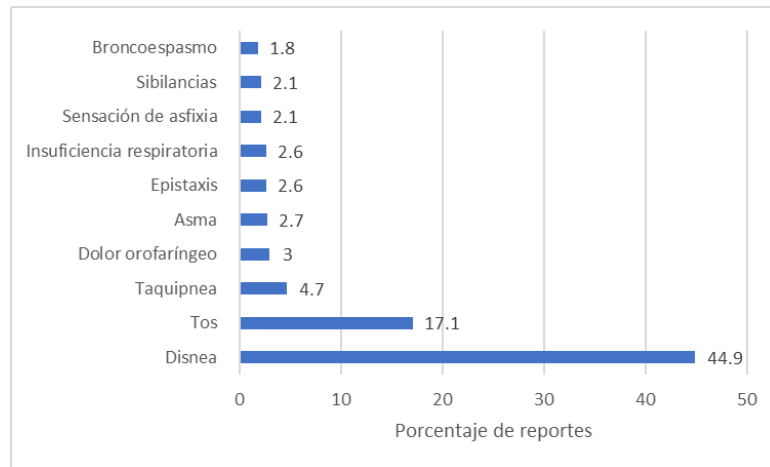
Gráfico 16. RAM reportadas por el uso de azitromicina. C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



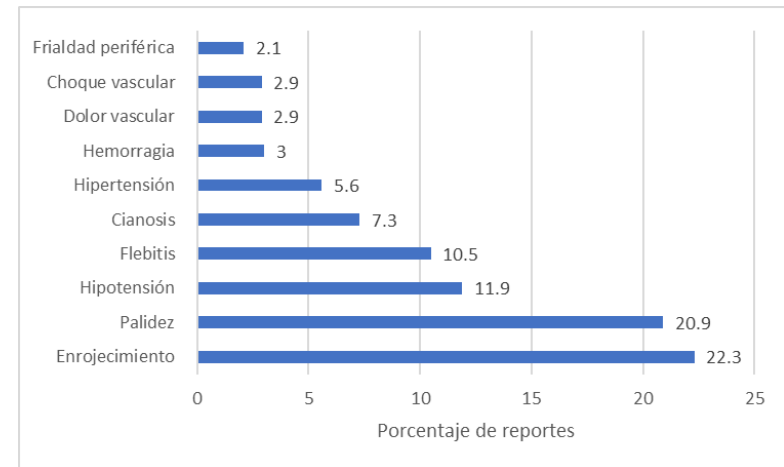
G)



H)



I)



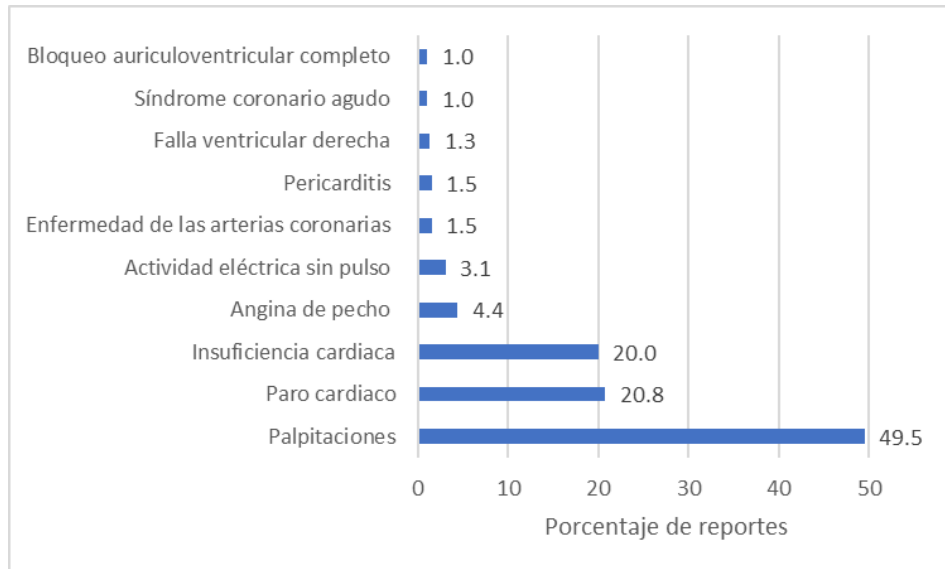
J)

Gráfico 17. RAM reportadas por el uso de azitromicina. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

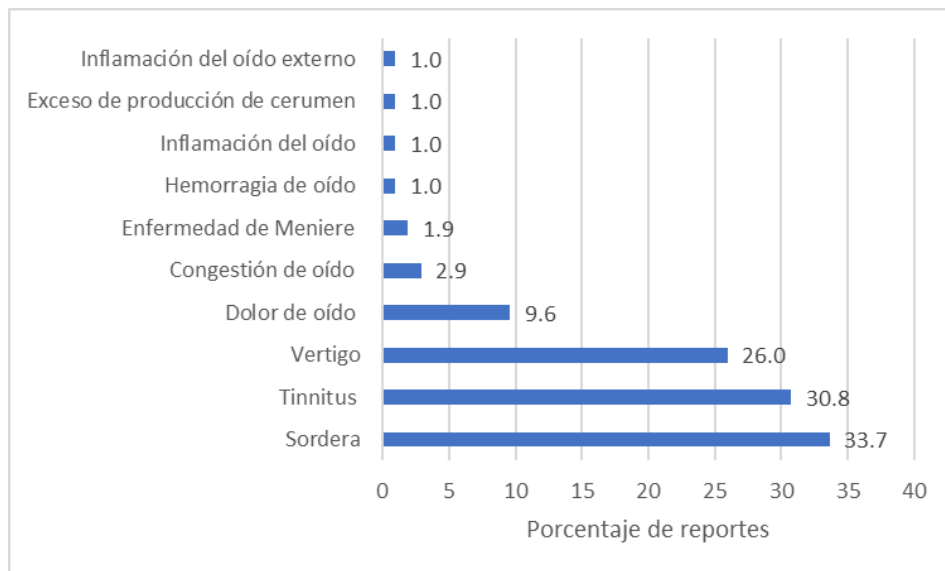
13.4 RAM reportadas durante el uso de baricitinib

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fueron las palpitaciones (49.5%), en segundo lugar, el paro cardíaco (20.8%) y en tercer lugar la insuficiencia cardíaca (20%). Se obtuvieron en total 390 reportes en esta categoría (ver gráfico 18).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue la sordera (33.7%), en segundo lugar, el tinnitus (30.8%) y en tercer lugar el vértigo (26%). Se obtuvieron en total 104 reportes en esta categoría (ver gráfico 18).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fueron trastornos de la tiroides (79.4%), en segundo lugar, trastornos suprarrenales (11.8%) y en tercer lugar diabetes insípida (5.9%). Se obtuvieron en total 34 reportes en esta categoría (ver gráfico 19).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fue el dolor abdominal (27.5%), en segundo lugar, las náuseas (24.8%) y en tercer lugar la diarrea (16.2%). Se obtuvieron en total 1787 reportes en esta categoría (ver gráfico 19).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue la anafilaxia (68.2%) en segundo lugar, inmunodeficiencia (31.3%) y en tercer lugar la sarcoidosis (1%). Se obtuvieron en total 201 reportes en esta categoría (ver gráfico 19).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, la RAM más reportada fue la hiperlipidemia (53.5%) en segundo lugar, trastornos alimenticios (25.8%) y, en tercer lugar, hiperglucemia (21.2%). Se obtuvieron en total 462 reportes en esta categoría (ver gráfico 19).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fue dolor de cabeza (33.5%), en segundo lugar, mareos (17.4%) y en tercer lugar el accidente cerebrovascular (5.1%). Se obtuvieron en total 1298 reportes en esta categoría (ver gráfico 20).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue insuficiencia renal aguda (53%), en segundo lugar, trastornos en la orina (7.2%) y en tercer lugar el dolor renal (6.6%). Se obtuvieron en total 349 reportes en esta categoría (ver gráfico 20).
- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue, embolia pulmonar (27.3%), en segundo lugar, disnea (16.7%) y, en tercer lugar, tos (14.5%). Se obtuvieron en total 1507 reportes en esta categoría (ver gráfico 20).

- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue, trombosis (52.2%), en segundo lugar, hipertensión (13.7%) y, en tercer lugar, hipotensión (6.6%). Se obtuvieron en total 806 reportes en esta categoría (ver gráfico 20).

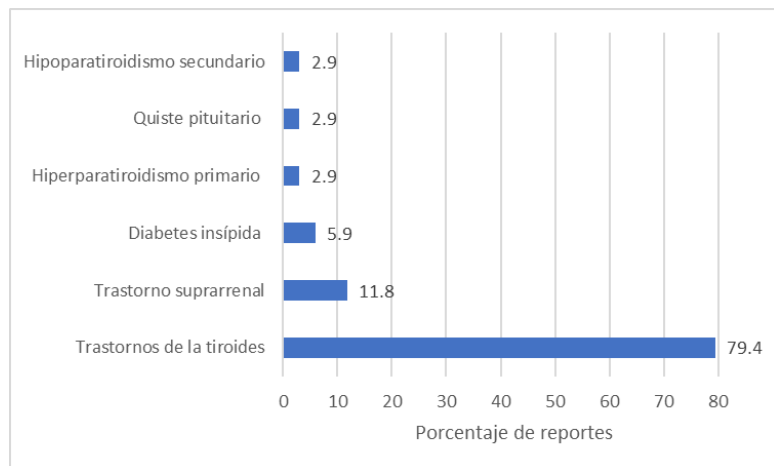


A)

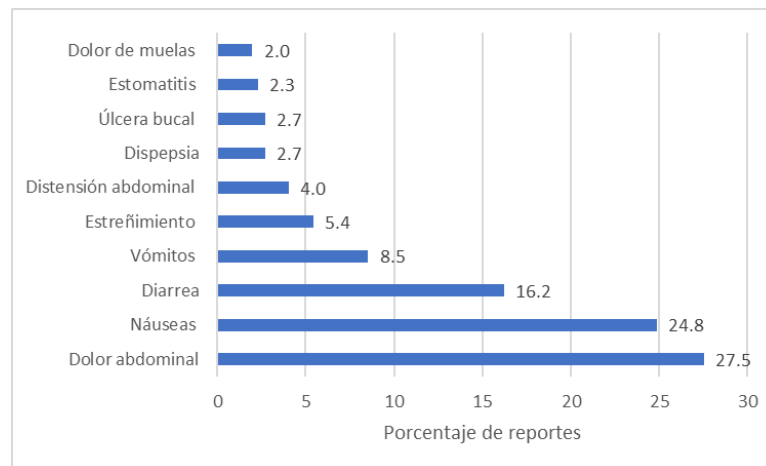


B)

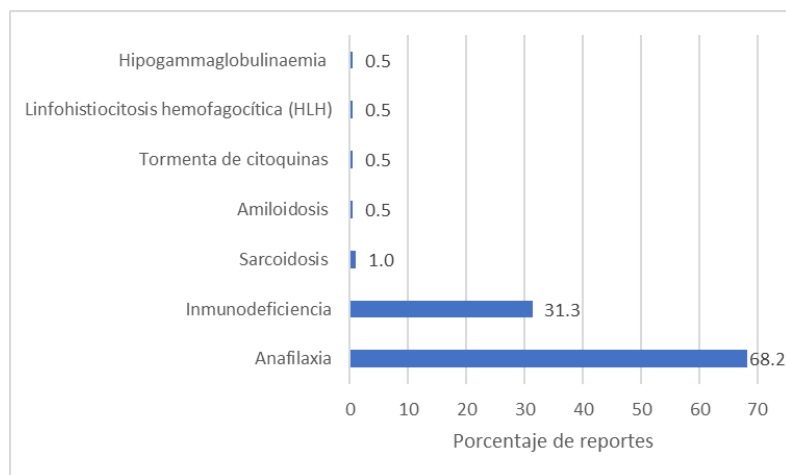
Gráfico 18. RAM reportadas por el uso de baricitinib A) trastornos cardíacos B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



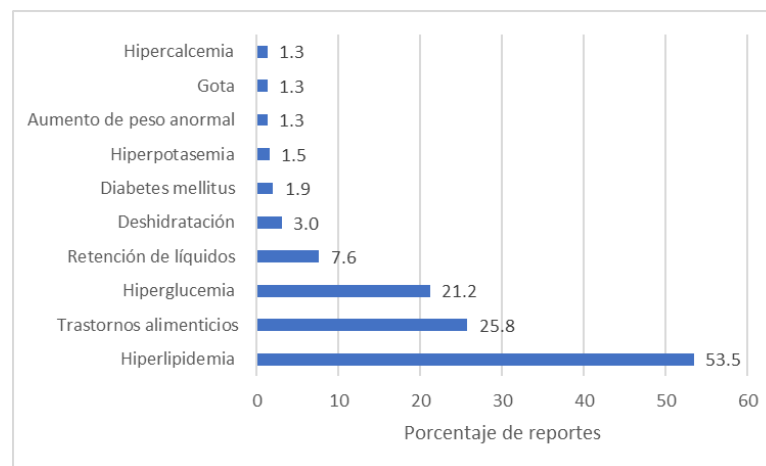
C)



D)

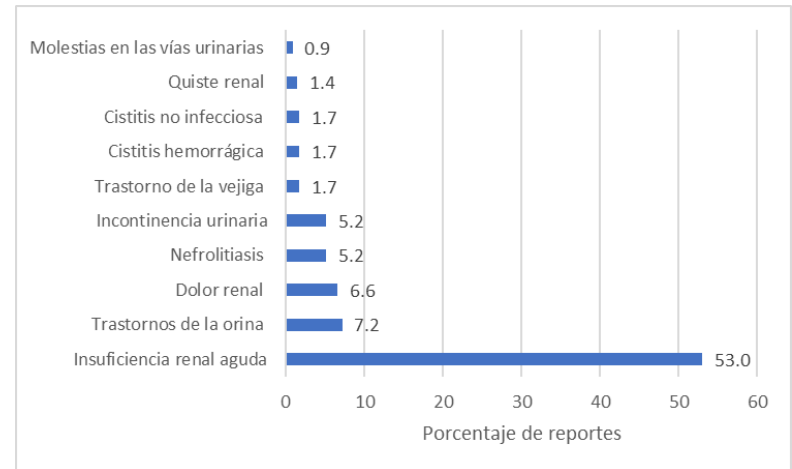
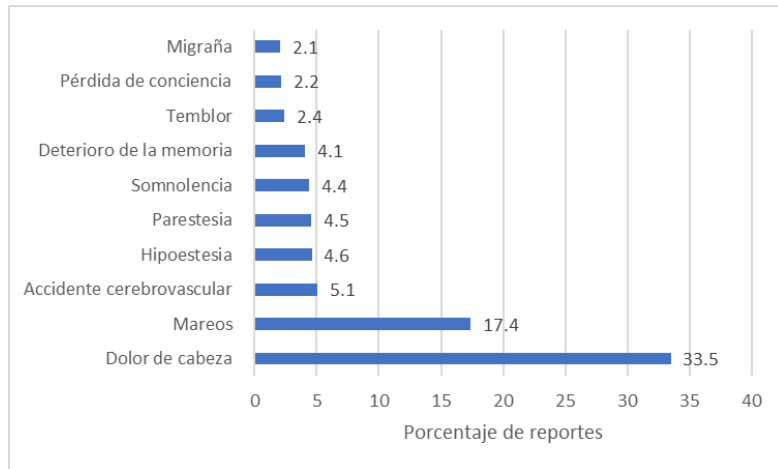


E)



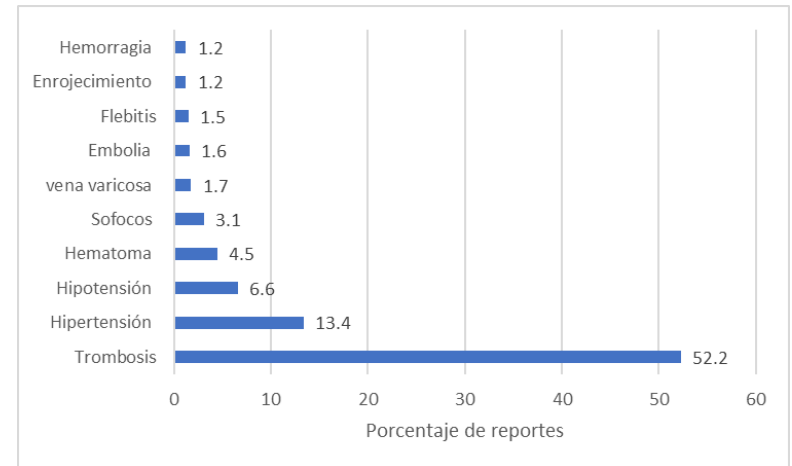
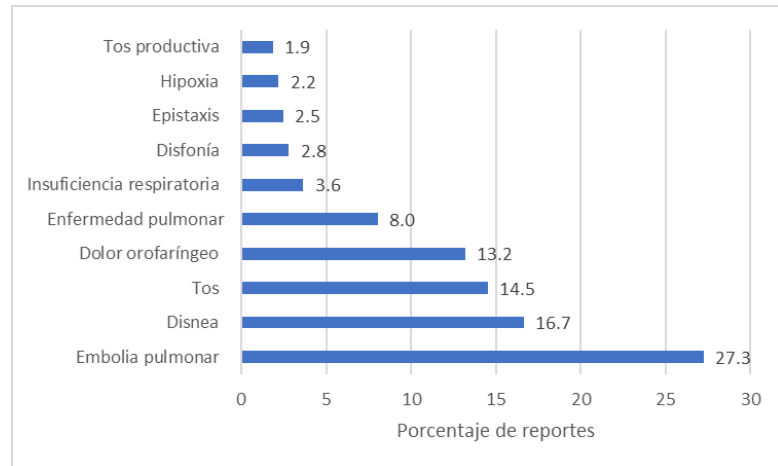
F)

Gráfico 19. RAM reportadas por el uso de baricitinib. C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos de metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



G)

H)



I)

J)

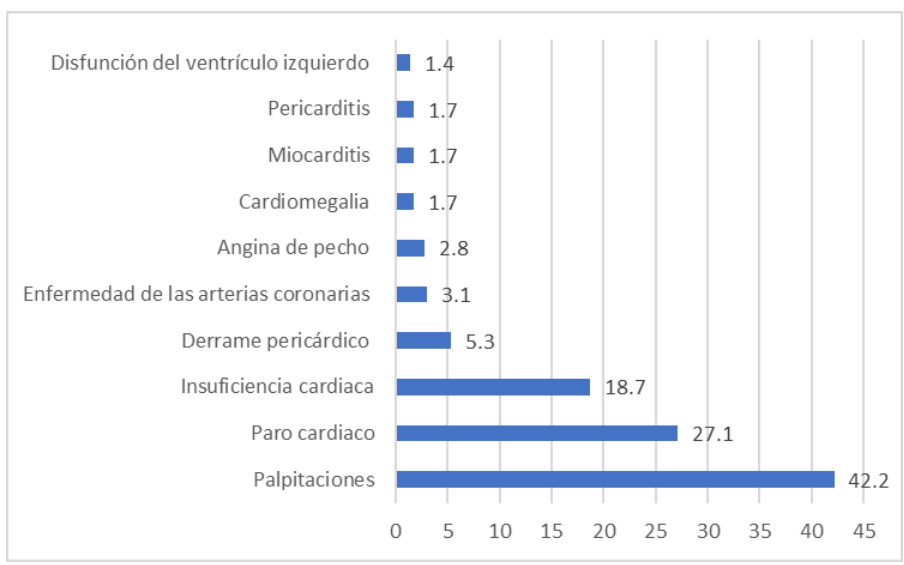
Gráfico 20. RAM reportadas por el uso de baricitinib G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y H) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.5 RAM reportadas durante el uso de ciclosporina

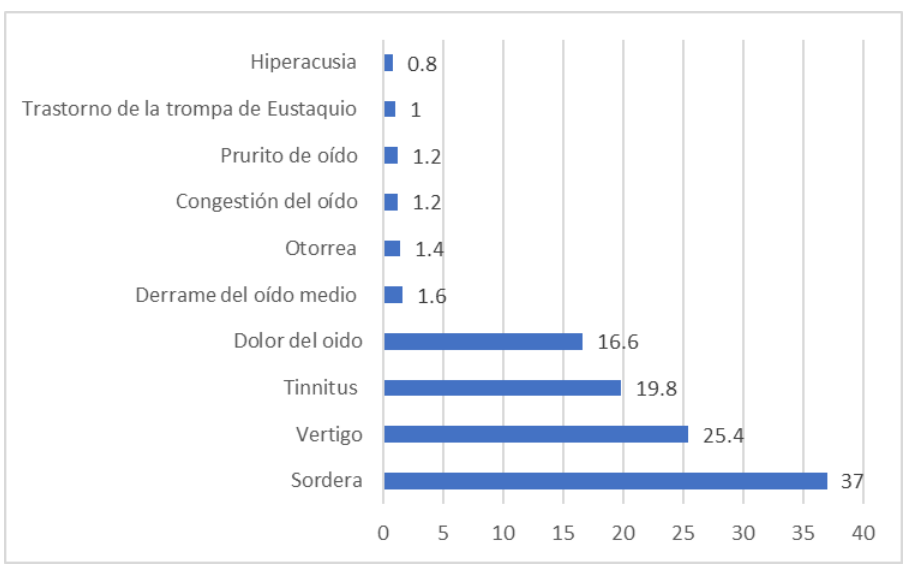
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de ciclosporina considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fueron las palpitaciones (42.2%), el segundo lugar fue el paro cardíaco (27.1%), el tercer lugar fue la insuficiencia cardíaca (18.1%). Se obtuvieron en total 1797 reportes en esta categoría (ver gráfico 21).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue la sordera (37%), el segundo lugar fue el vértigo (25.4%), el tercer lugar fue el tinnitus (19.8%). Se obtuvieron en total 500 reportes en esta categoría (ver gráfico 21).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fueron los trastornos de la tiroides (46.8%), el segundo lugar, síndrome de Cushing (22.1%), el tercer lugar, trastornos suprarrenales (10.3%). Se obtuvieron en total 263 reportes en esta categoría (ver gráfico 22).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fueron las náuseas (21.5%), el segundo lugar fue la diarrea (17.6%), en tercer lugar, los vómitos (15.8%). Se obtuvieron en total 6665 reportes en esta categoría (ver gráfico 22).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue el rechazo de trasplante (81.6%), en segundo lugar, la anafilaxia (23.3%), el tercer lugar, la inmunodeficiencia (3%), Se obtuvieron en total 4595 reportes en esta categoría (ver gráfico 22).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, la RAM más reportada fue diabetes mellitus (14%), en segundo lugar, trastornos alimenticios (11.5%), en tercer lugar, hiperpotasemia (9.7%). Se obtuvieron en total 2398 reportes en esta categoría (ver gráfico 22).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fue, dolor de cabeza (21.4%), en segundo lugar, convulsiones (12.3%), en tercer lugar, mareos (8.3%). Se obtuvieron en total 7469 reportes en esta categoría (ver gráfico 23).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue, insuficiencia renal (58.4%), en segundo lugar, trastornos de la orina (17.9%), en tercer lugar, nefropatía tóxica (11.6%). Se obtuvieron en total 6585 reportes en esta categoría (ver gráfico 23).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue, disnea (22.3%), en segundo lugar, la tos (11.9%), en tercer lugar, insuficiencia respiratoria (9.2%). Se obtuvieron en total 3874 reportes en esta categoría (ver gráfico 23).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue la hipertensión (50.5%), en segundo lugar, la hipotensión (8.8%), en tercer lugar, la trombosis (6.7%). Se obtuvieron en total 3260 reportes en esta categoría (ver gráfico 23).

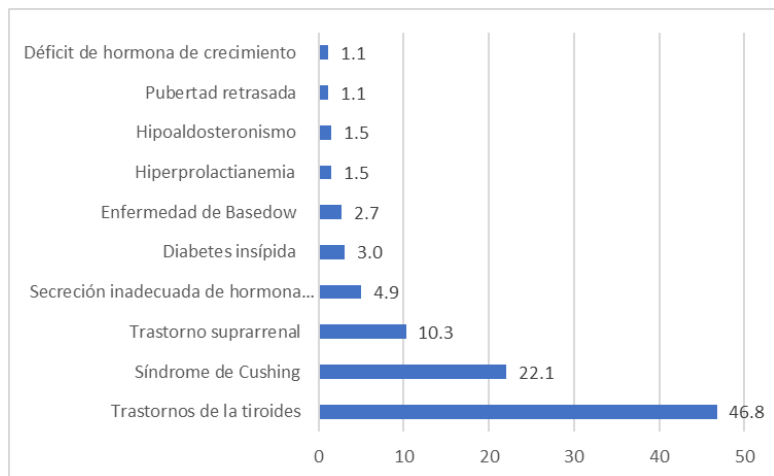


A)

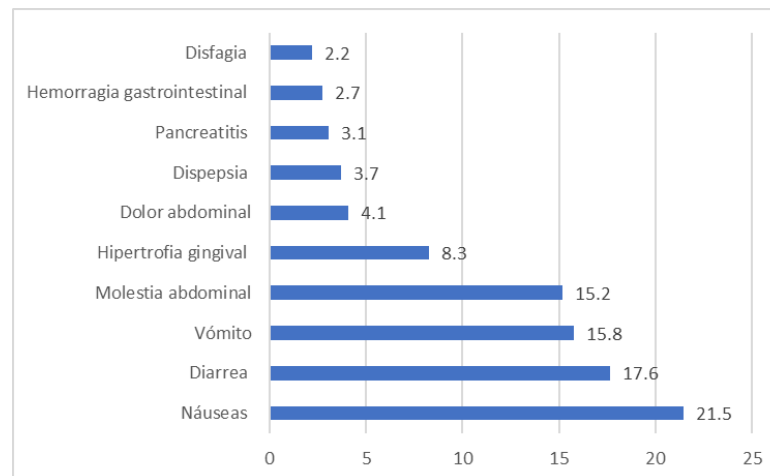


B)

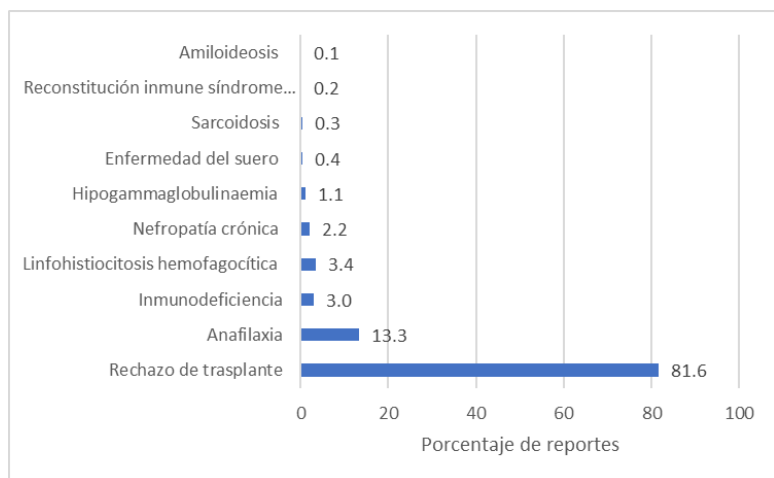
Gráfico 21. RAM reportadas por el uso de ciclosporina. A) trastornos cardíacos B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



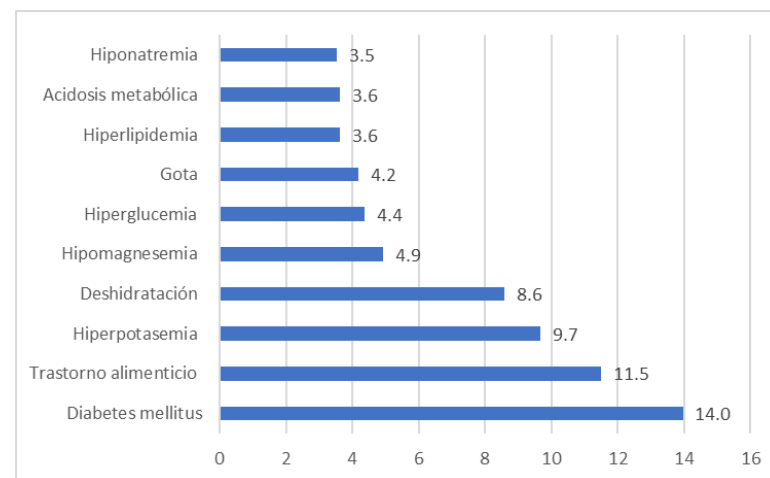
C)



D)

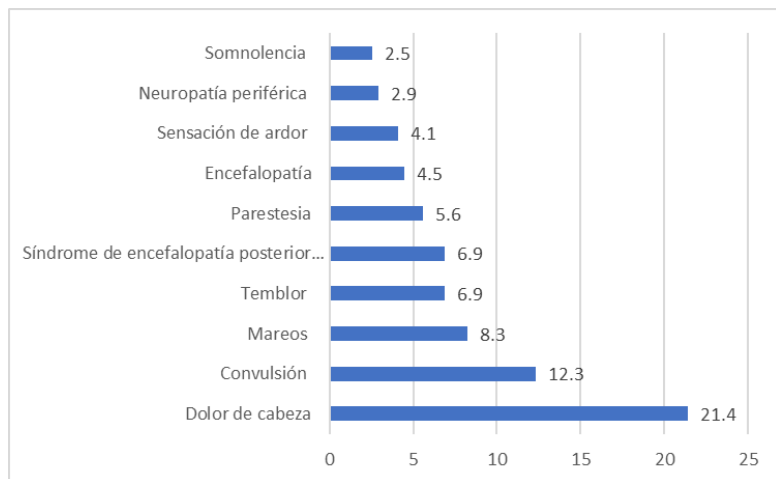


E)

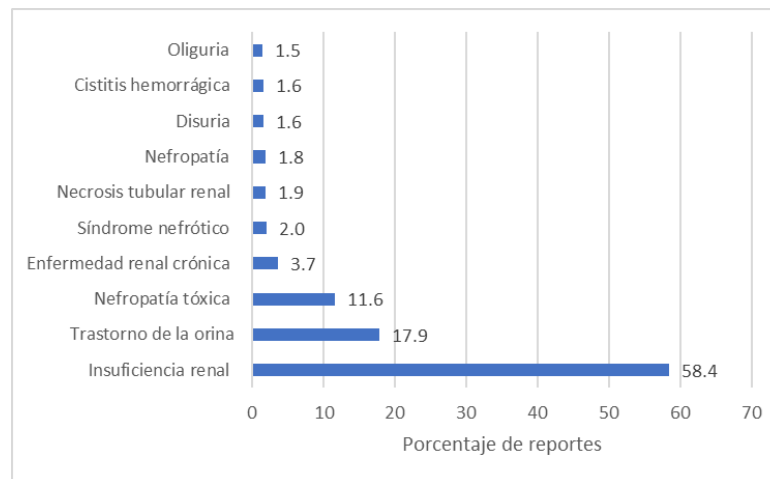


F)

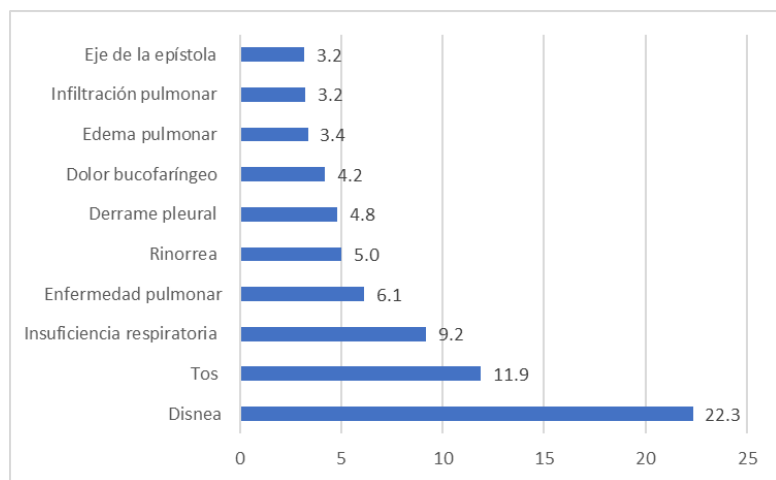
Gráfico 22. RAM reportadas por el uso de ciclosporina. C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



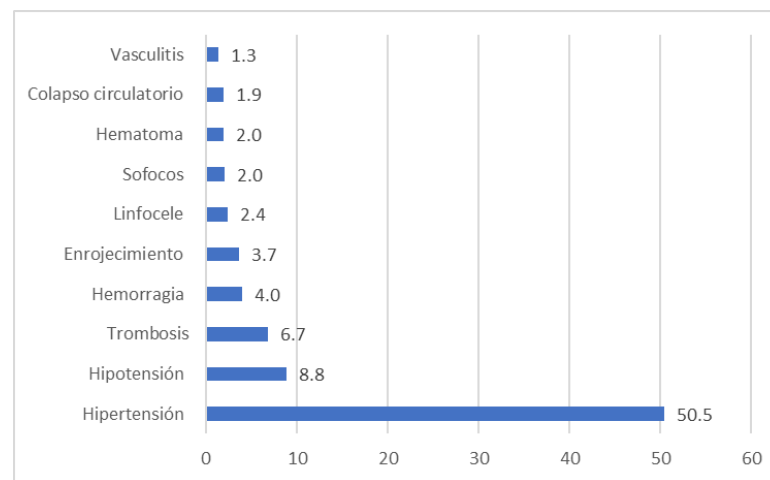
G)



H)



I)



J)

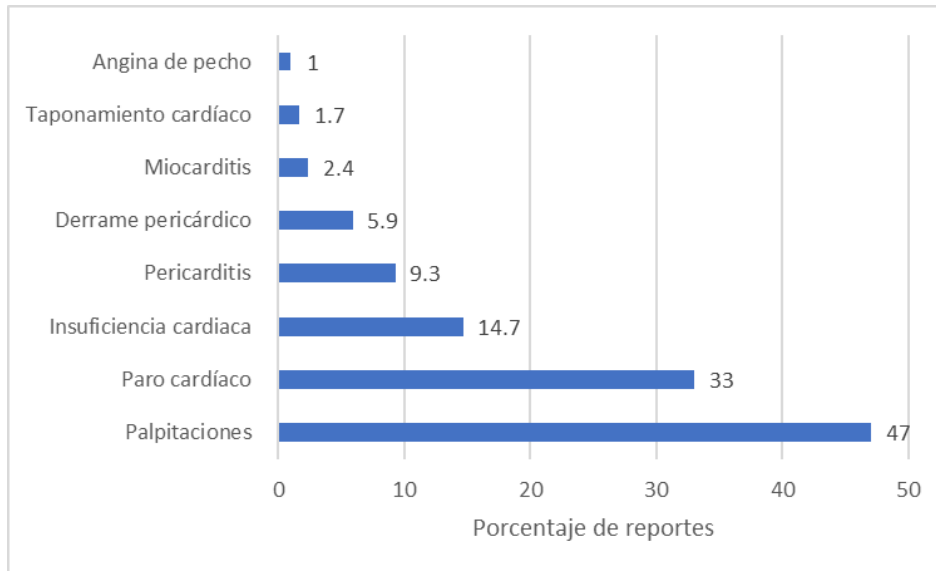
Gráfico 23. RAM reportadas por el uso de ciclosporina G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.6 RAM reportadas durante el uso de colchicina

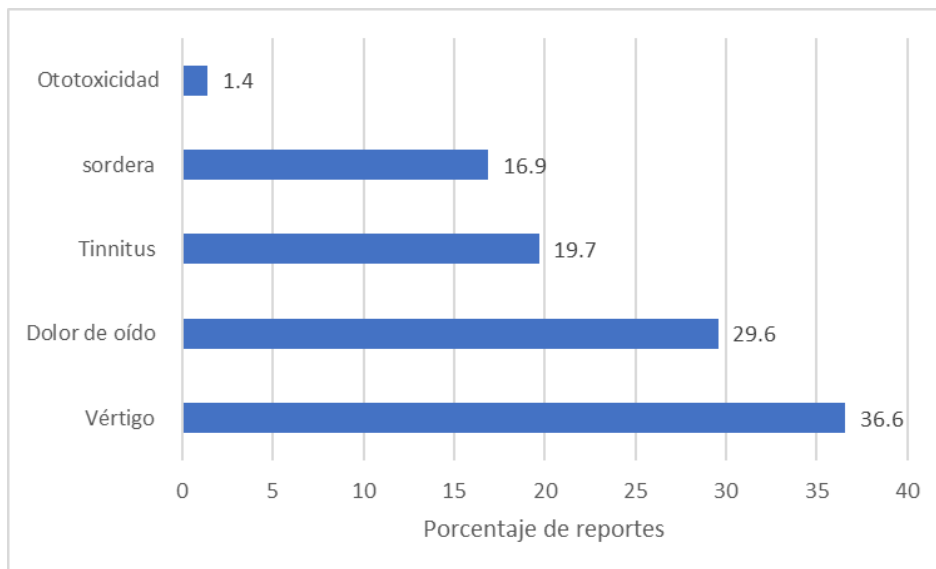
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de colchicina considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fue las palpitaciones (45.1%), en segundo lugar, el paro cardíaco (33%), en tercer lugar, la insuficiencia cardíaca (14.7%). Se obtuvieron en total 421 reportes en esta categoría (ver gráfico 24).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue el vértigo (36.6%), en segundo lugar, el dolor del oído (29.6%), en tercer lugar, el tinnitus (19.7%). Se obtuvieron en total 71 reportes en esta categoría (ver gráfico 24).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fueron, trastornos tiroideos (35.3%), en segundo lugar, síndrome de Cushing (29.4%), en tercer lugar, el trastorno suprarrenal (11.8%). Se obtuvieron en total 17 reportes en esta categoría (ver gráfico 25).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fue la diarrea (71.7%), en segundo lugar, los vómitos (19%), en tercer lugar, el dolor abdominal (17.8%). Se obtuvieron en total 4894 reportes en esta categoría (ver gráfico 25).
- En los trastornos del sistema inmunológico la RAM más reportada fue la anafilaxia (98.2%), en segundo lugar, inmunodeficiencia (5.3%), en tercer lugar, la Linfocitosis hemofagocítica (1.3%). Se obtuvieron en total 226 reportes en esta categoría (ver gráfico 25).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, la RAM más reportada fue la enfermedad gota (25.7%), en segundo lugar, los trastornos alimenticios (23%), en tercer lugar, la deshidratación (20.2%). Se obtuvieron en total 771 reportes en esta categoría (ver gráfico 25).
- En trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fueron, mareos (37.6%), en segundo lugar, dolor de cabeza (21.1%), en tercer lugar, parestesia (11.5%). Se obtuvieron en total 771 reportes en esta categoría (ver gráfico 26).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue la insuficiencia renal (81.3%), en segundo lugar, trastornos de la orina (7.7%), en tercer lugar, enfermedad renal crónica (2.7%). Se obtuvieron en total 891 reportes en esta categoría (ver gráfico 26).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue, disnea (49.7%), en segundo lugar, tos (7.1%), en tercer lugar, epistaxis (6.8%). Se obtuvieron en total 533 reportes en esta categoría (ver gráfico 26).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue, hipotensión (33.8%), en segundo lugar, choque vascular (11.6%), en tercer lugar, hipertensión (6.6%). Se obtuvieron en total 361 reportes en esta categoría (ver gráfico 26)

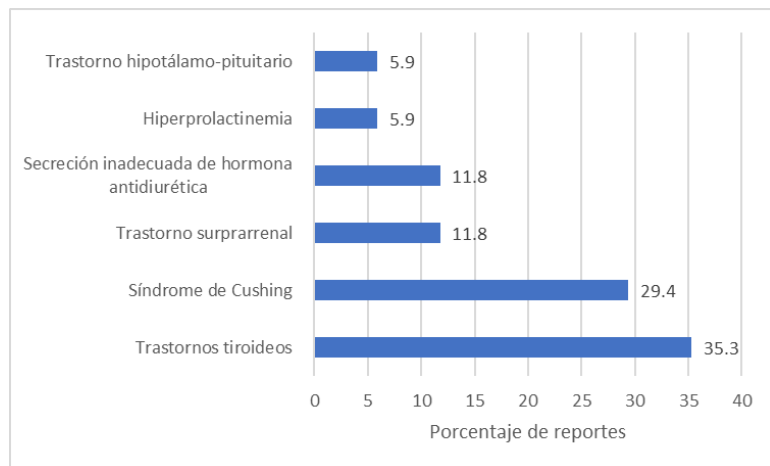


A)

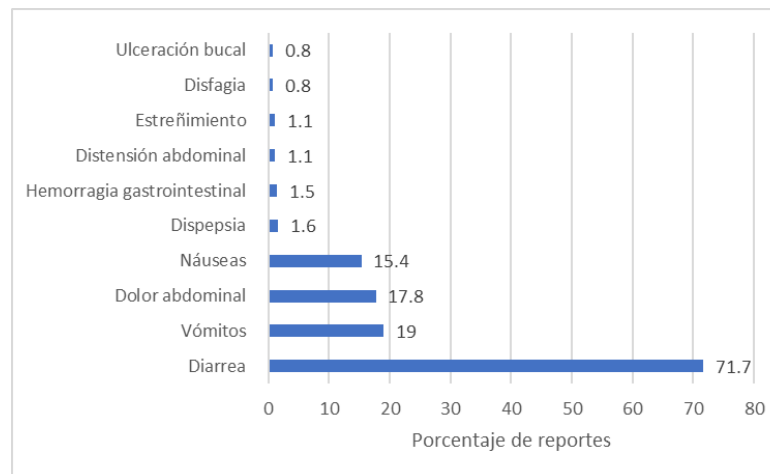


B)

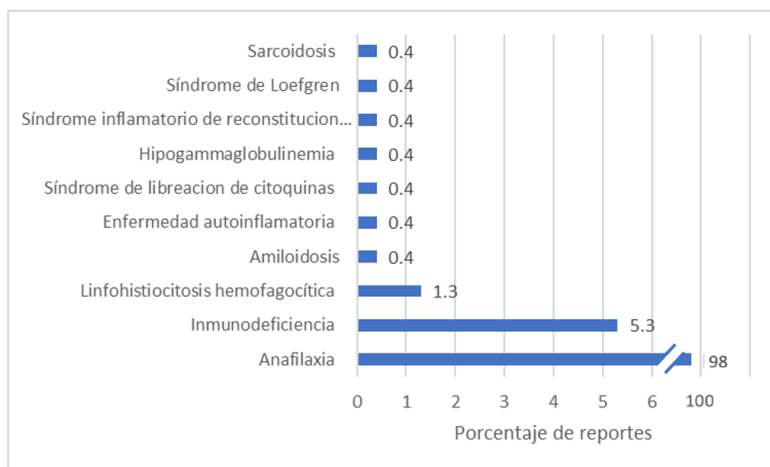
Gráfico 24. RAM reportadas por el uso de colchicina. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



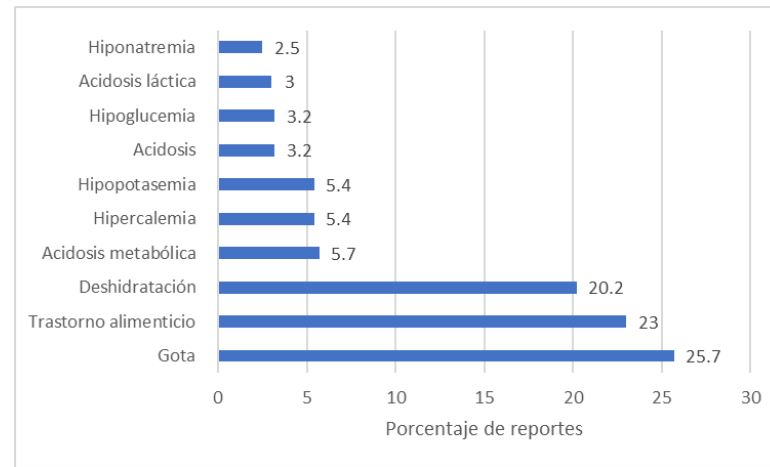
C)



D)

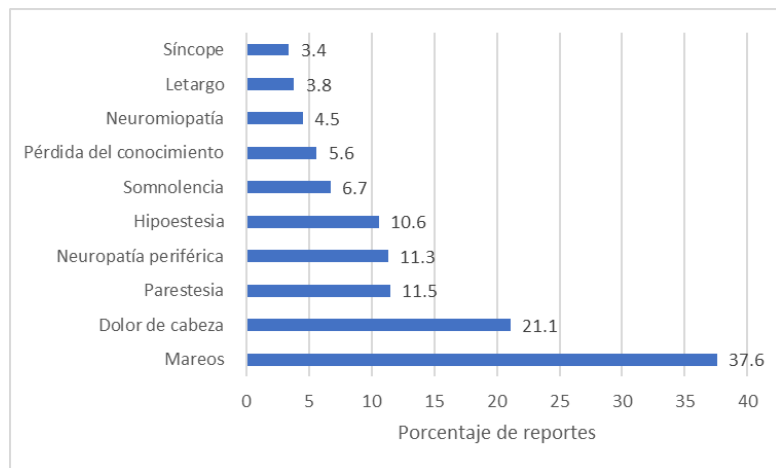


E)

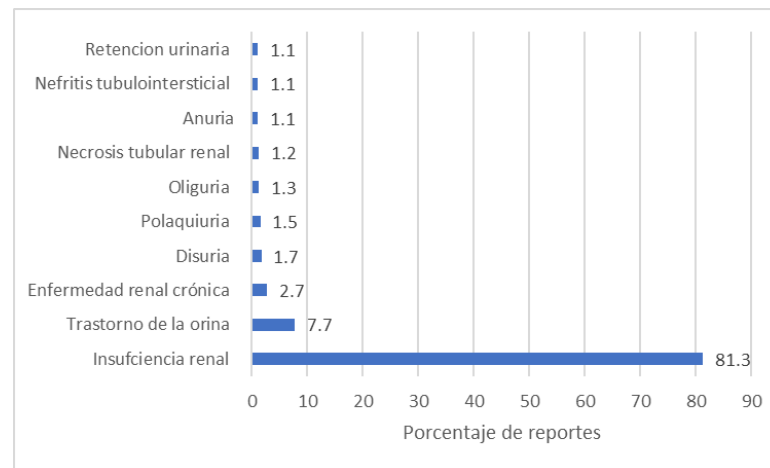


F)

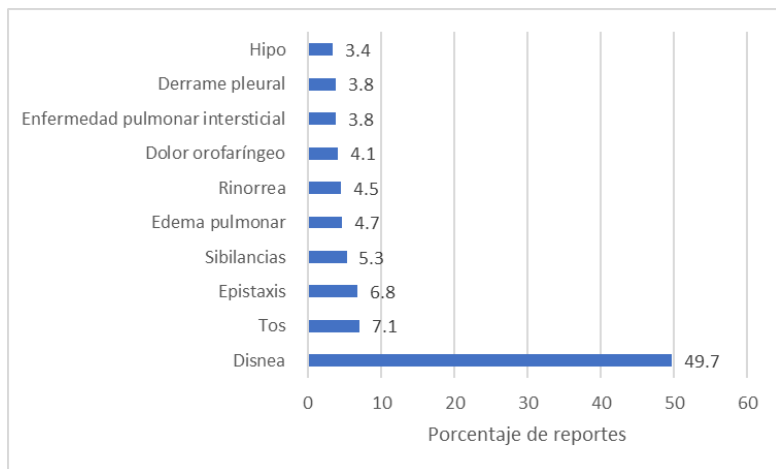
Gráfico 25. RAM reportadas por el uso de colchicina C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



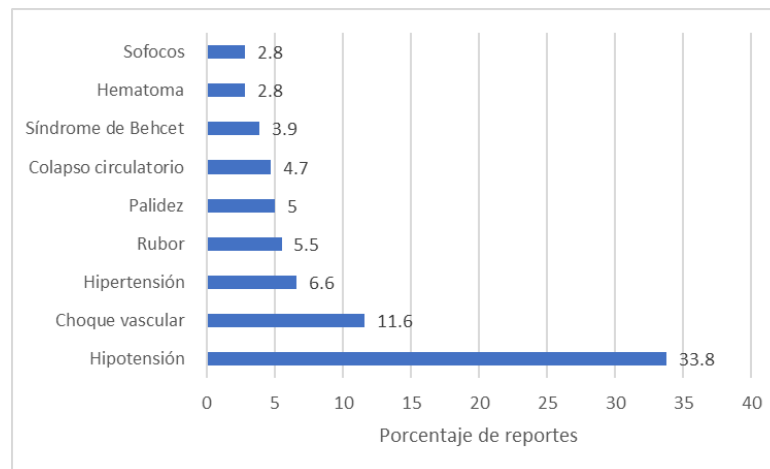
G)



H)



I)



J)

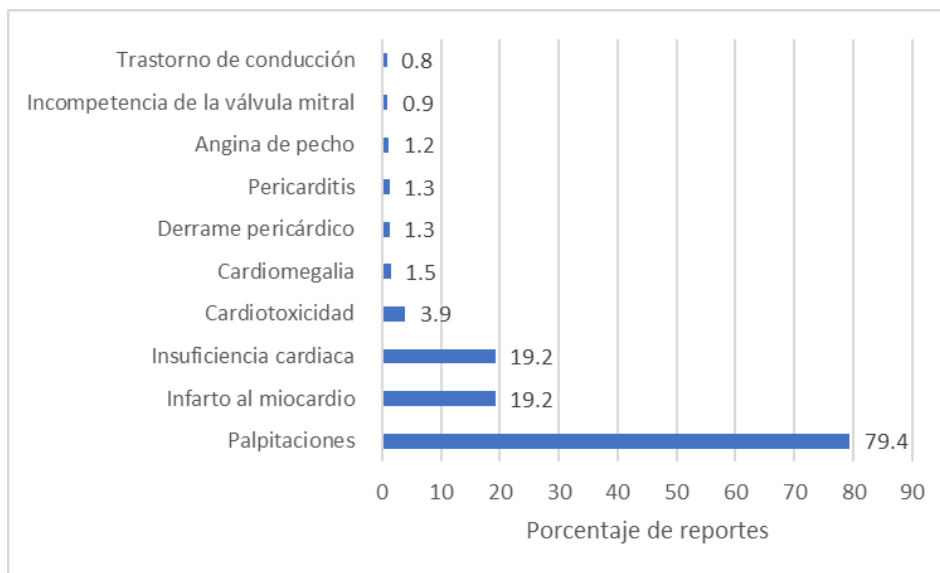
Gráfico 26. RAM reportadas por el uso de colchicina G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.7 RAM reportadas durante el uso de hidroxiclороquina

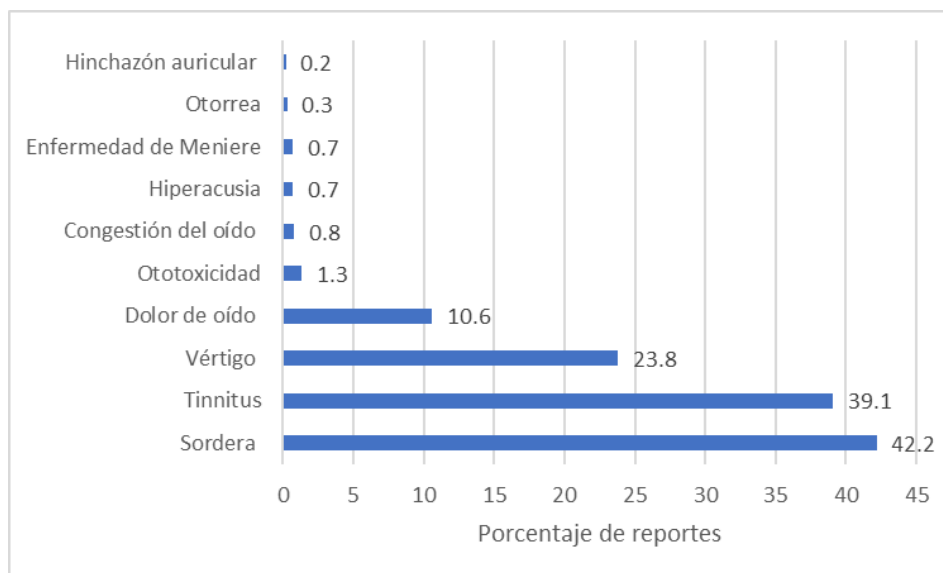
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de hidroxiclороquina considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fueron, palpitaciones (79.4%), en segundo lugar, infarto al miocardio (19.2%), en tercer lugar, insuficiencia cardíaca (19.2%). Se obtuvieron en total 1984 reportes en esta categoría en esta categoría (ver gráfico 27).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue, sordera (42.2%), en segundo lugar, tinnitus (39.1%), en tercer lugar, vértigo (23.8%). Se obtuvieron en total 593 reportes en esta categoría (ver gráfico 27).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fue, trastorno tiroideo (45.1%), en segundo lugar, trastornos suprarrenales (24.8%), en tercer lugar, síndrome de Cushing (24.8%). Se obtuvieron en total 113 reportes en esta categoría (ver gráfico 28).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fueron las náuseas (35.1%), en segundo lugar, la diarrea (27%), en tercer lugar, el dolor abdominal (26.1%). Se obtuvieron en total 6608 reportes en esta categoría (ver gráfico 28).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue, anafilaxia (98.4%), en segundo lugar, linfocitosis hemofagocítica (1.7%) y, en tercer lugar, hipogammaglobulinemia (1.1%). Se obtuvieron en total 2067 reportes en esta categoría (ver gráfico 28).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, la RAM más reportada fueron los trastornos alimenticios (31.4%), en segundo lugar, la hipopotasemia (13.6%), en tercer lugar, la hipoglucemia (11.5%). Se obtuvieron en total 1083 reportes en esta categoría (ver gráfico 28).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fue el dolor de cabeza (32.7%), en segundo lugar, los mareos (21%), en tercer lugar, la somnolencia (5.6%). Se obtuvieron en total 3894 reportes en esta categoría (ver gráfico 29).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue la insuficiencia renal aguda (53.6%), en segundo lugar, trastornos de la orina (5.5%), en tercer lugar, disuria (5.3%). Se obtuvieron en total 799 reportes en esta categoría (ver gráfico 29).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue la disnea (41%), en segundo lugar, tos (14.7%), en tercer lugar, enfermedad pulmonar (12.2%). Se obtuvieron en total 2192 reportes en esta categoría (ver gráfico 29).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue la hipertensión (24.4%), en segundo lugar, la hipotensión (21.8%), en tercer lugar, trombosis (10.1%). Se obtuvieron en total 928 reportes en esta categoría (ver gráfico 29).

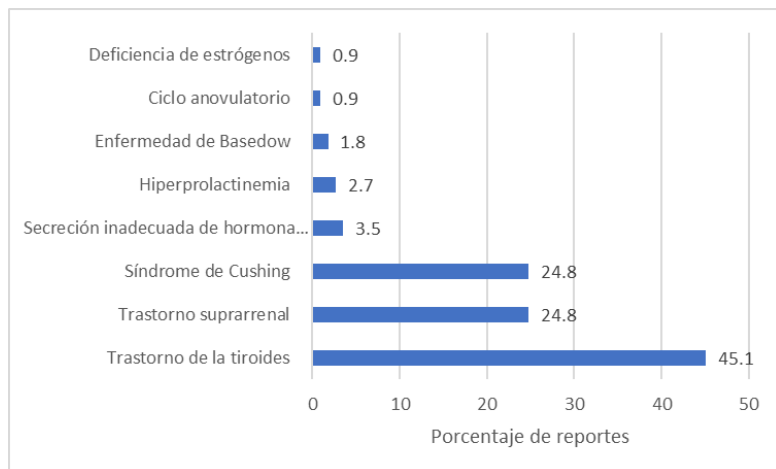


A)

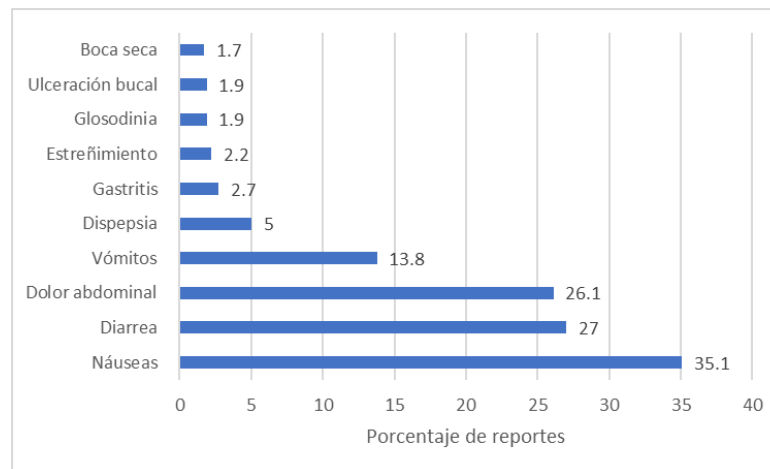


B)

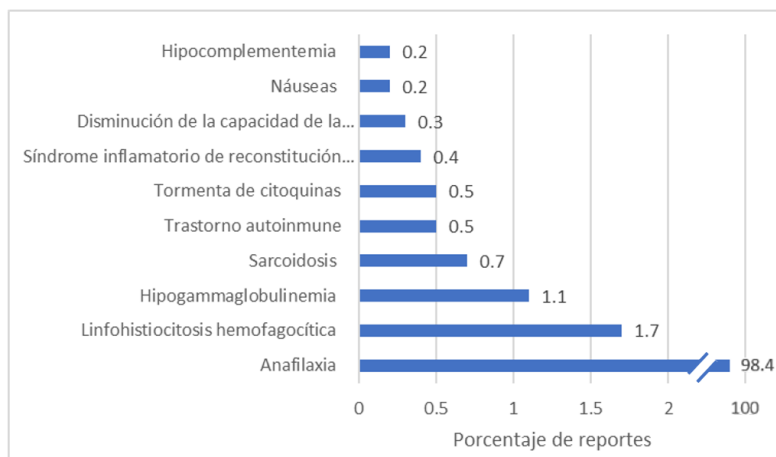
Gráfico 27. RAM reportadas por el uso de hidroxiclороquina. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



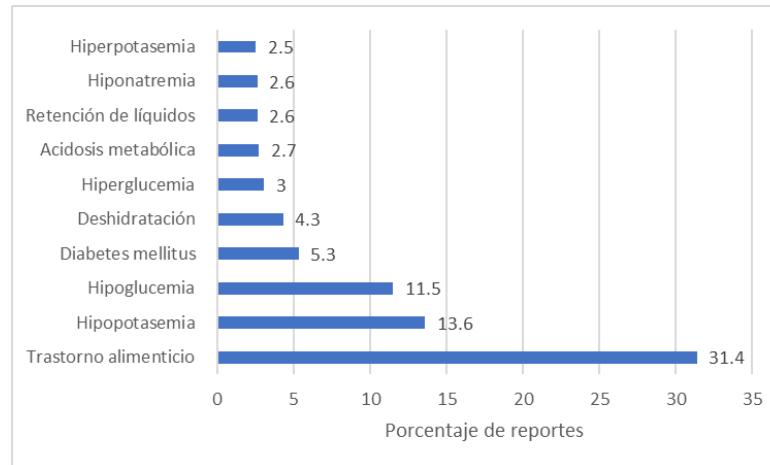
C)



D)

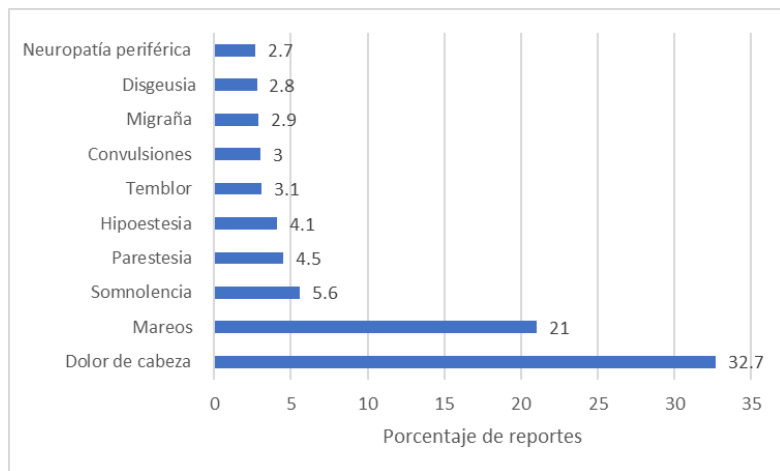


E)

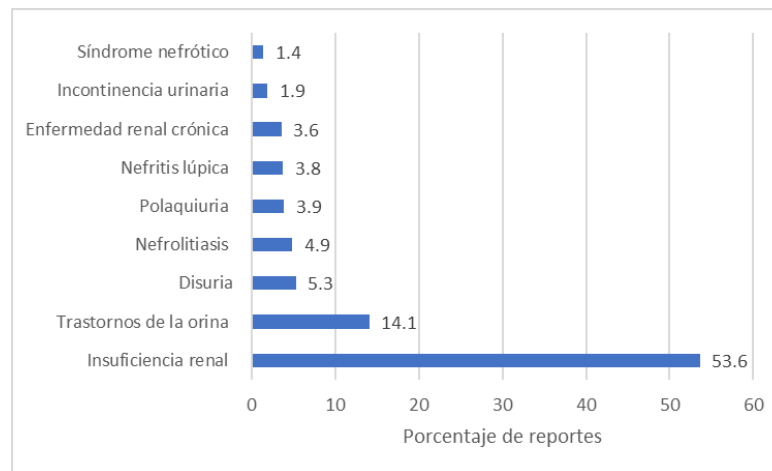


F)

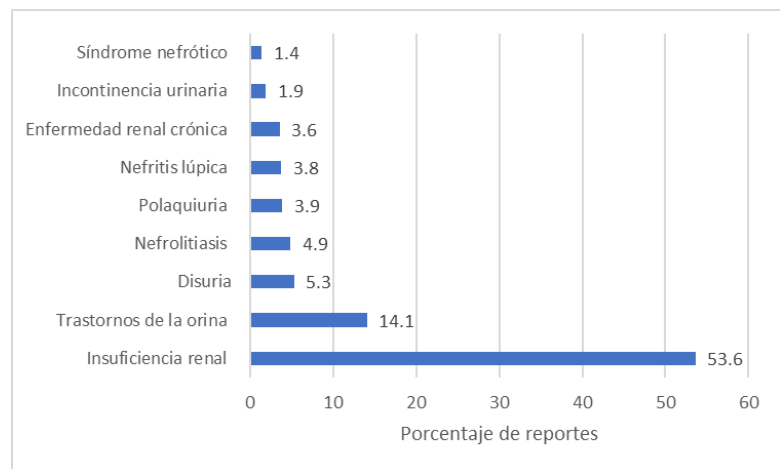
Gráfico 28. RAM reportadas por el uso de hidroxiclороquina. C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



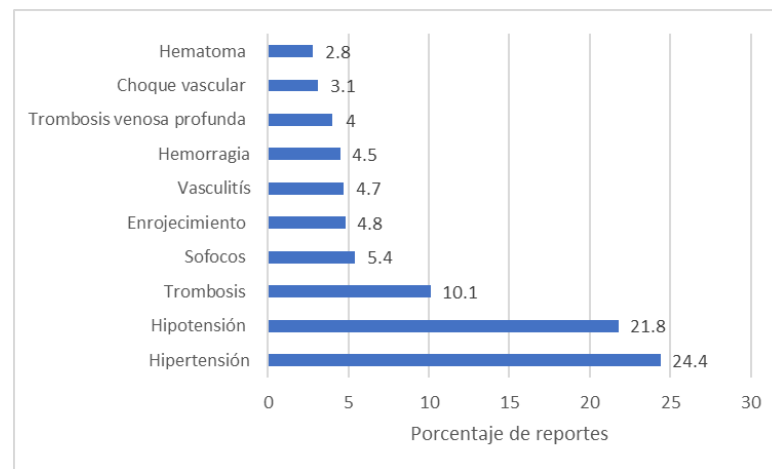
G)



H)



I)



J)

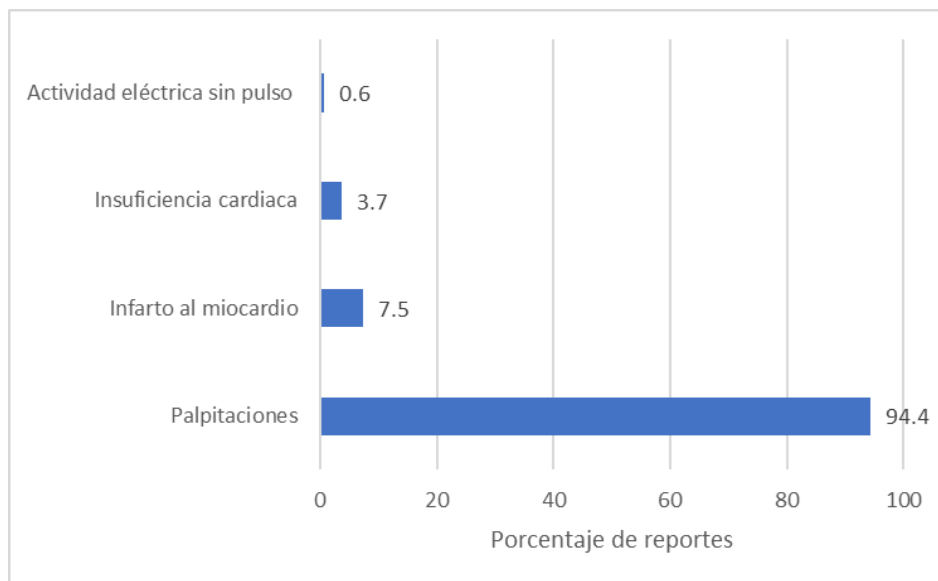
Gráfico 29. RAM reportadas por el uso de hidroxiclороquina. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.8 Efectos secundarios reportados durante el uso de ivermectina

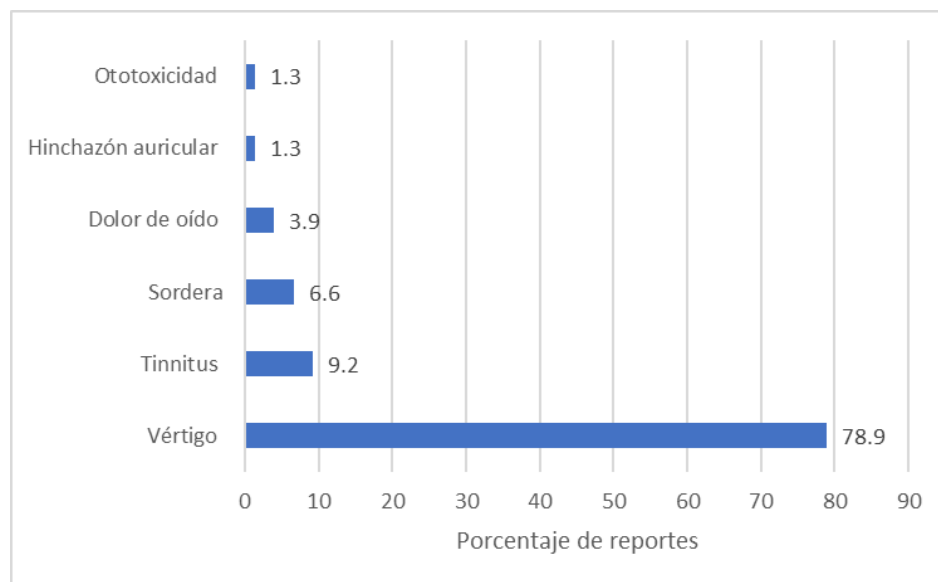
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de ivermectina considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fueron las palpitaciones (94.4%), en segundo lugar, el infarto al miocardio (7.5%), en tercer lugar, la insuficiencia cardiaca (3.7%). Se obtuvieron en total 161 reportes en esta categoría (ver gráfico 30).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue el vértigo (78.9%), en segundo lugar, el tinnitus (9.2%), en tercer lugar, la sordera (6.6%). Se obtuvieron en total 76 reportes en esta categoría (ver gráfico 30).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fue el trastorno tiroideo (37.5%), en segundo lugar, el trastorno suprarrenal (12.5%), en tercer lugar, el síndrome de Cushing (12.5%). Se obtuvieron en total 8 reportes en esta categoría (ver gráfico 31).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fue la diarrea (51.4%), en segundo lugar, el dolor abdominal (31.9%), en tercer lugar, las náuseas (18%). Se obtuvieron en total 1961 reportes en esta categoría (ver gráfico 31).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue la anafilaxia (97.7%), en segundo lugar, vasculitis con anticuerpos (3.5%), en tercer lugar, inmunosupresión (2.3%). Se obtuvieron en total 86 reportes en esta categoría (ver gráfico 31).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, la RAM más reportada fueron los trastornos alimenticios (75.8%), en segundo lugar, la deshidratación (4.1%), en tercer lugar, la acidosis (3.1%). Se obtuvieron en total 194 reportes en esta categoría (ver gráfico 31).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fue el dolor de cabeza (55.1%), en segundo lugar, los mareos (30.6%) y en tercer lugar la somnolencia (3.9%). Se obtuvieron en total 1438 reportes en esta categoría (ver gráfico 32).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue, anormalidad en la orina (50%), en segundo lugar, incontinencia urinaria (14.8%), en tercer lugar, insuficiencia renal (13.6%). Se obtuvieron en total 162 reportes en esta categoría (ver gráfico 32).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue la disnea (45%), en segundo lugar, la tos (27.1%), en tercer lugar, el dolor orofaríngeo (8.5%). Se obtuvieron en total 258 reportes en esta categoría (ver gráfico 32).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue la hipotensión (24.1%), en segundo lugar, la palidez (19.3%), en tercer lugar, el enrojecimiento (18.6). Se obtuvieron en total 145 reportes en esta categoría (ver gráfico 32).

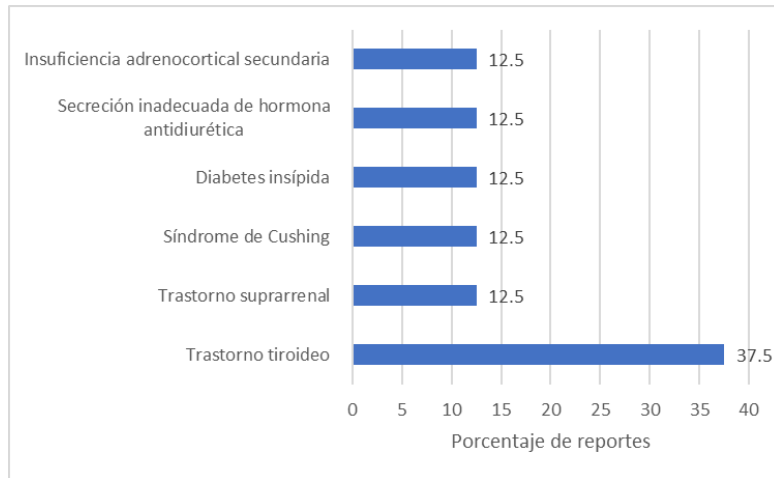


A)

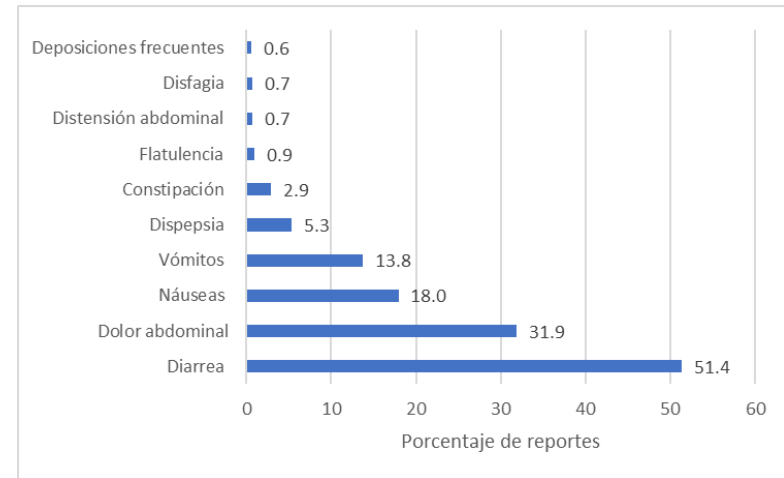


B)

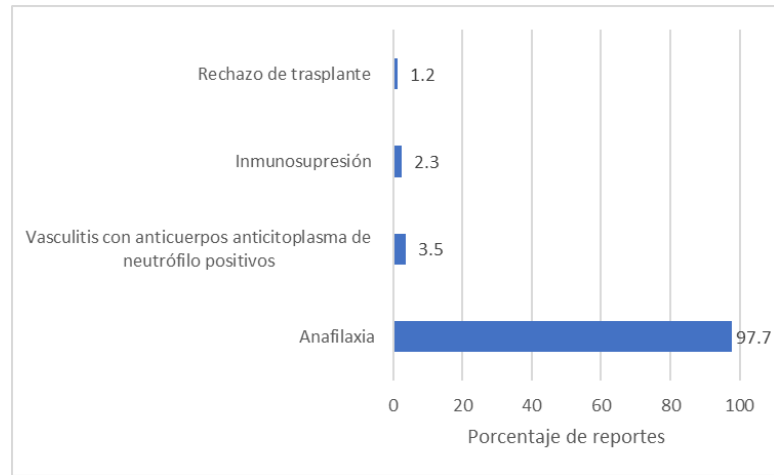
Gráfico 30. RAM reportadas por el uso de ivermectina. A) trastornos cardíacos B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



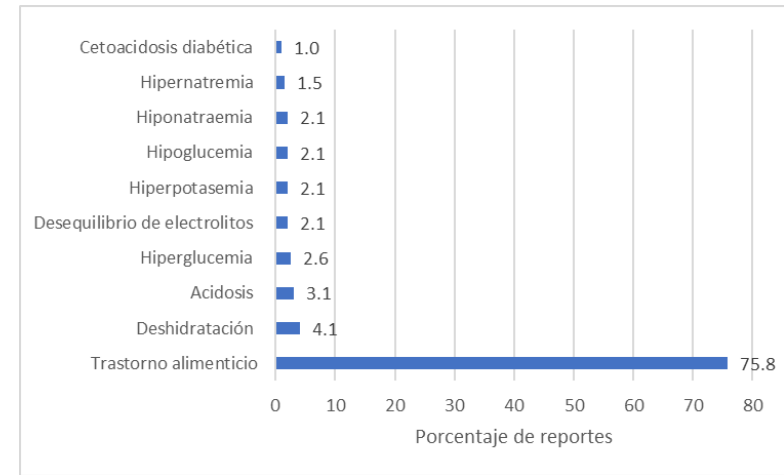
C)



D)

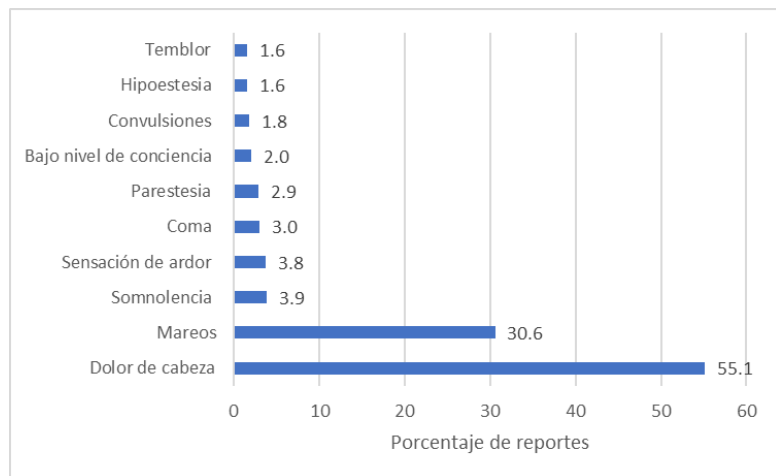


E)

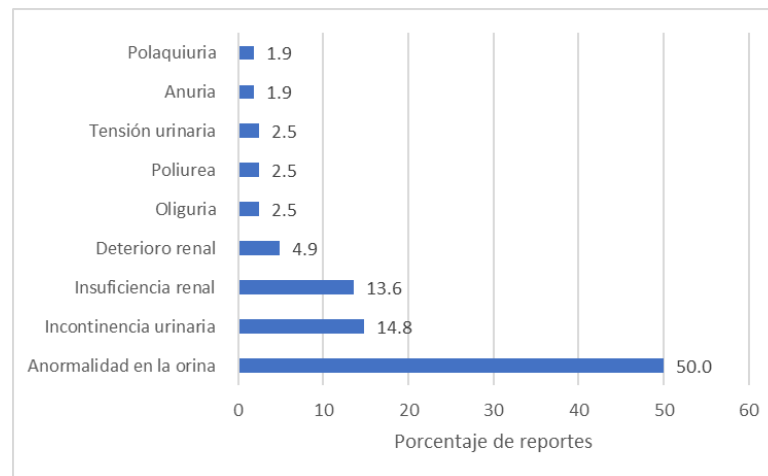


F)

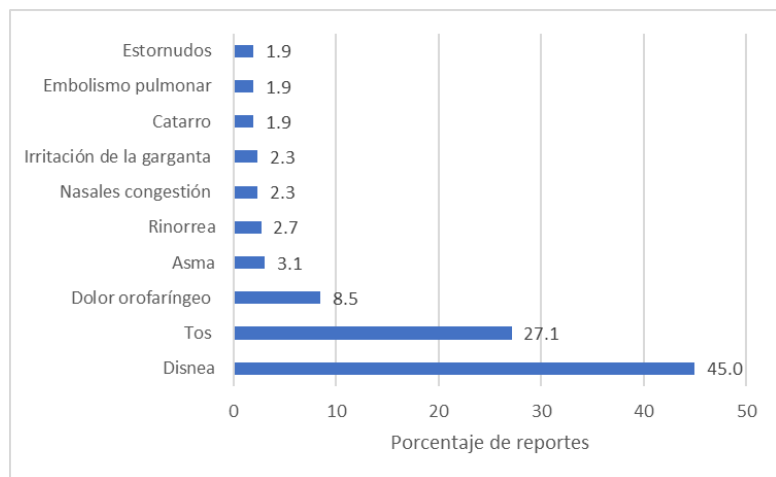
Gráfico 31. RAM reportadas por el uso de ivermectina C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



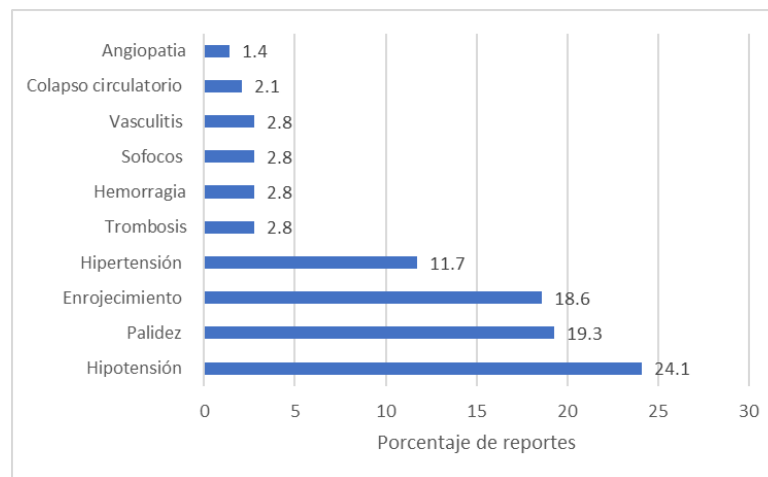
G)



H)



I)



J)

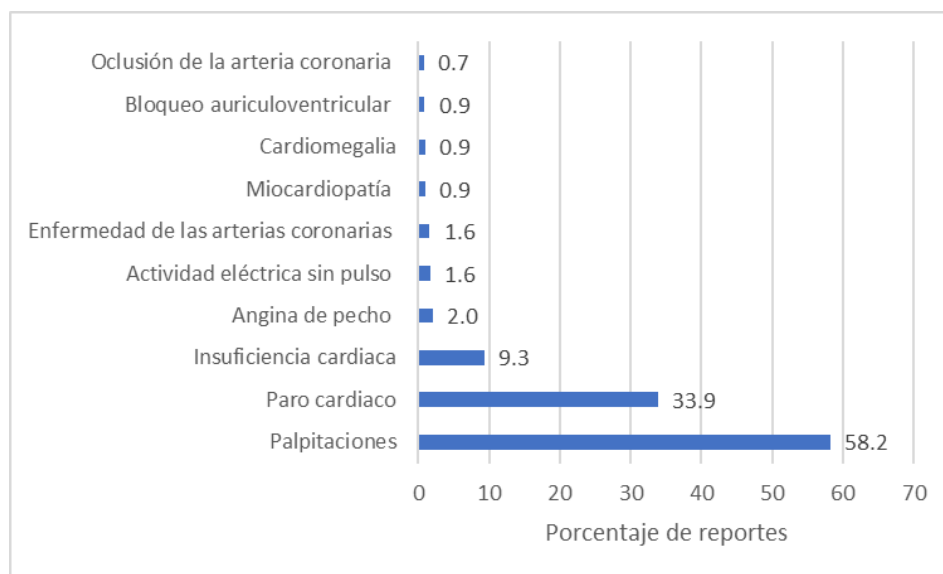
Gráfico 32. RAM reportadas por el uso de ivermectina. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.9 RAM reportadas durante el uso de metformina

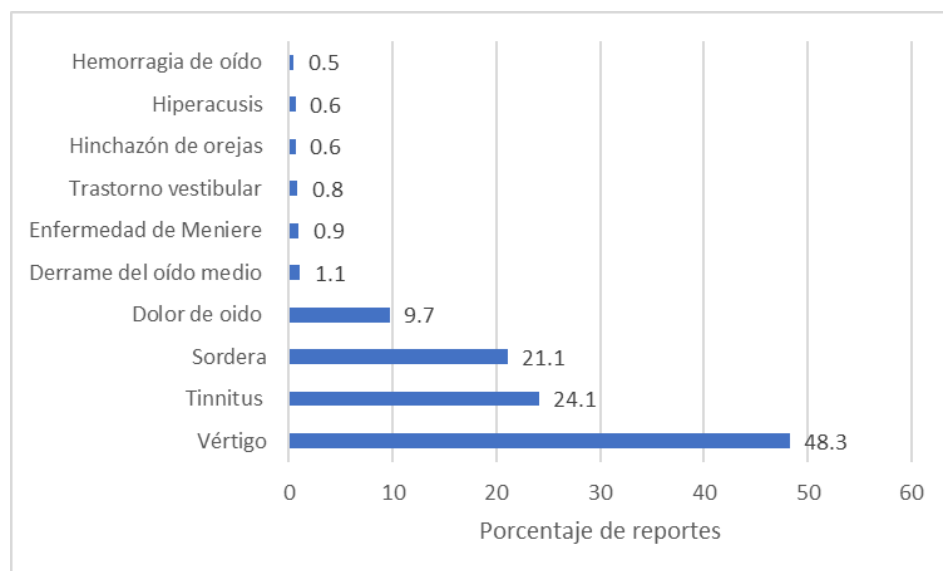
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de metformina considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fue las palpitaciones (58.2%), en segundo lugar, el paro cardíaco (33.9%), en tercer lugar, la insuficiencia cardíaca (9.3%). Se obtuvieron en total 4248 reportes en esta categoría (ver gráfico 33).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue el vértigo (48.3%), en segundo lugar, el tinnitus (24.1%), en tercer lugar, la sordera (21.1%). Se obtuvieron en total 640 reportes en esta categoría (ver gráfico 33).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fueron trastornos tiroideos (52.9%), en segundo lugar, el trastorno suprarrenal (14.3%), en tercer lugar, la secreción inadecuada de hormona antidiurética (9.4%). Se obtuvieron en total 223 reportes en esta categoría (ver gráfico 34).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fue la diarrea (41.8%), en segundo lugar, el dolor abdominal (23.9%), en tercer lugar, las náuseas (22.6%). Se obtuvieron en total 37384 reportes en esta categoría (ver gráfico 34).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue la anafilaxia (99.7%), en segundo lugar, la inmunodeficiencia (1.2%), en tercer lugar, la sarcoidosis (0.4%). Se obtuvieron en total 1961 reportes en esta categoría (ver gráfico 34).
- En los trastornos del metabolismo y la nutrición, la RAM más reportada fue, acidosis láctica (40.3%), en segundo lugar, hipoglucemia (23.6%), en tercer lugar, diabetes (9.8%). Se obtuvieron en total 24686 reportes en esta categoría (ver gráfico 34).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fueron los mareos (29.2%), en segundo lugar, el dolor de cabeza (18.6%), en tercer lugar, el coma (12%). Se obtuvieron en total 13975 reportes en esta categoría (ver gráfico 35).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue la insuficiencia renal aguda (77%), en segundo lugar, anormalidad en la orina (10%), en tercer lugar, anuria (3.1%). Se obtuvieron en total 8410 reportes en esta categoría (ver gráfico 35).
- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue disnea (47.2%), en segundo lugar, tos (18.7%), en tercer lugar, taquipnea (3.3%). Se obtuvieron en total 4665 reportes en esta categoría (ver gráfico 35).

- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue la hipotensión (36.5%), en segundo lugar, la hipertensión (15.8%), en tercer lugar, el choque vascular (13.5%). Se obtuvieron en total 3619 reportes en esta categoría (ver gráfico 35).

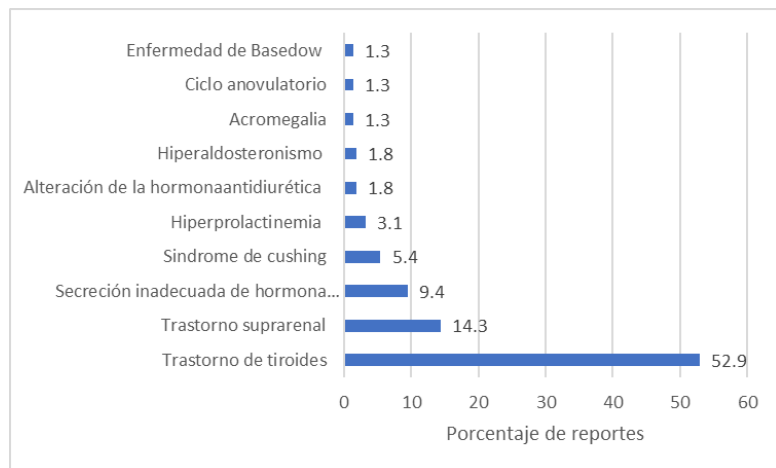


A)

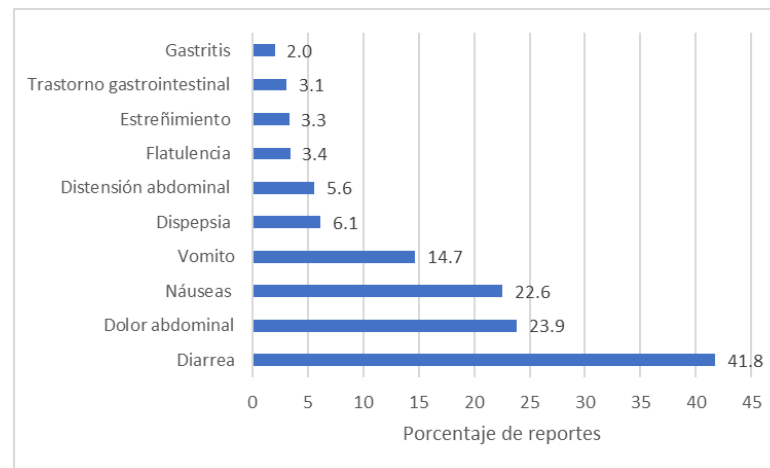


B)

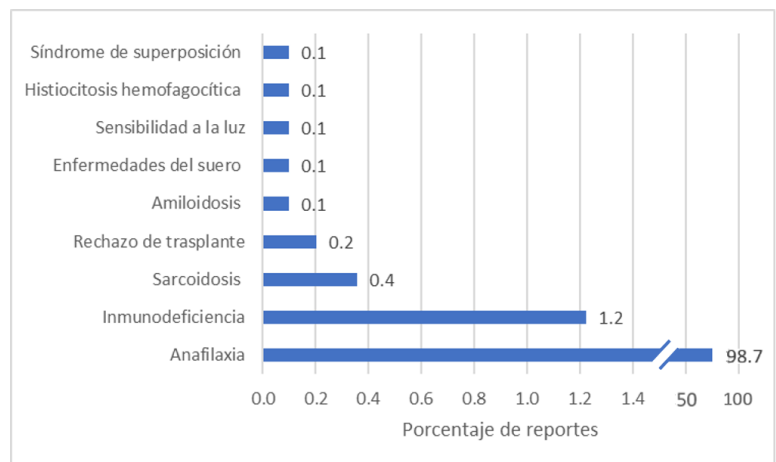
Gráfico 33. RAM reportadas por el uso de metformina. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



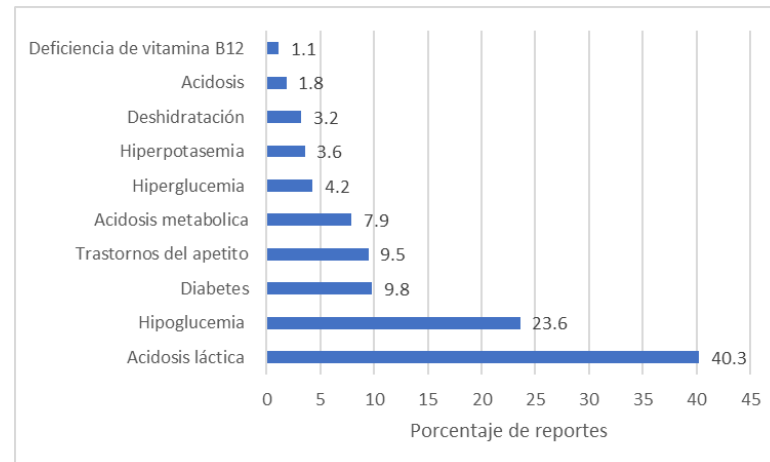
C)



D)

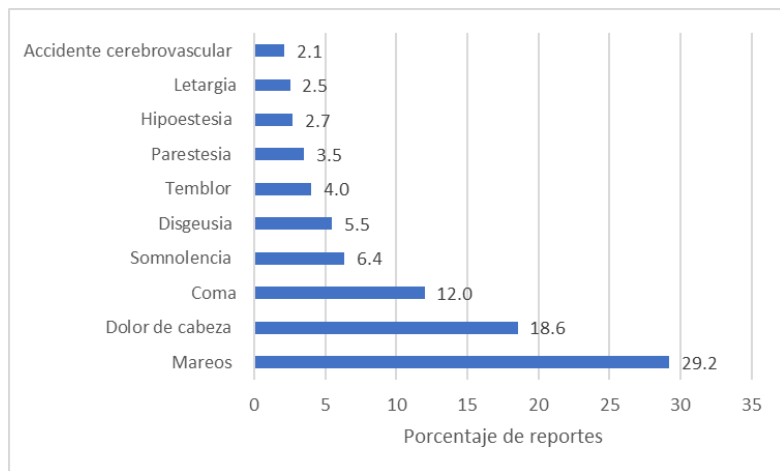


E)

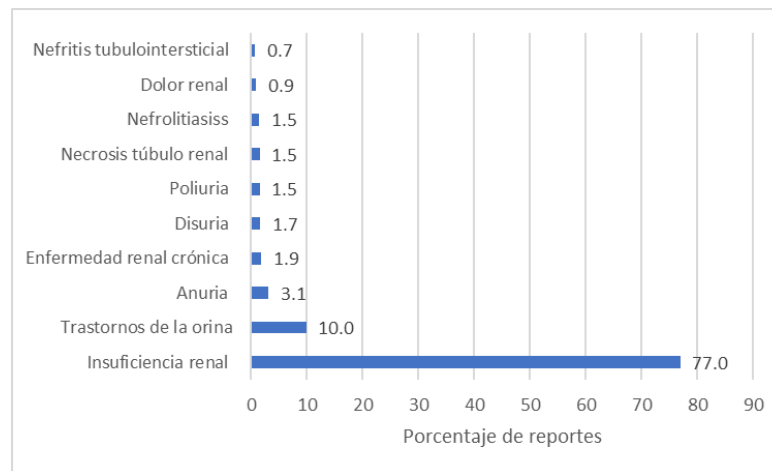


F)

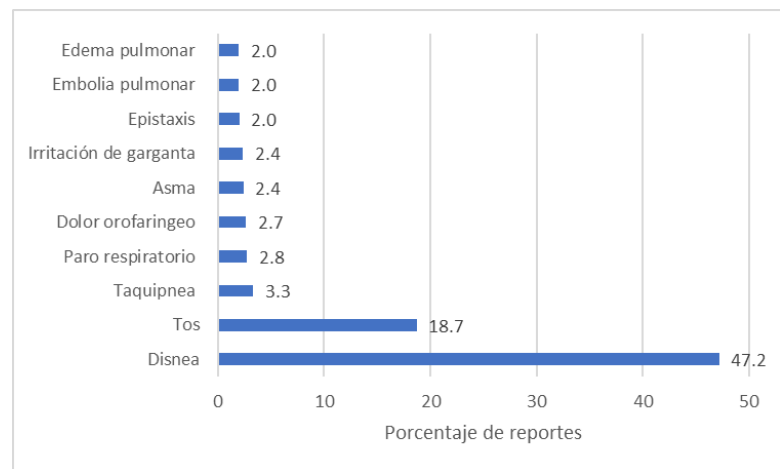
Gráfico 34. RAM reportadas por el uso de metformina. C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



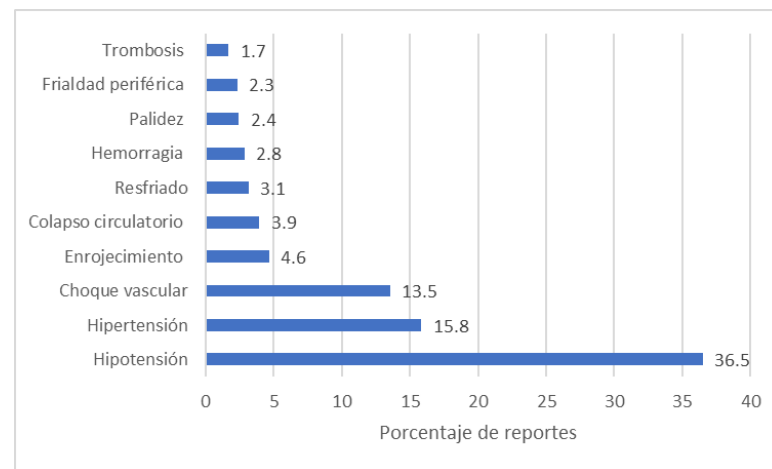
G)



H)



I)



J)

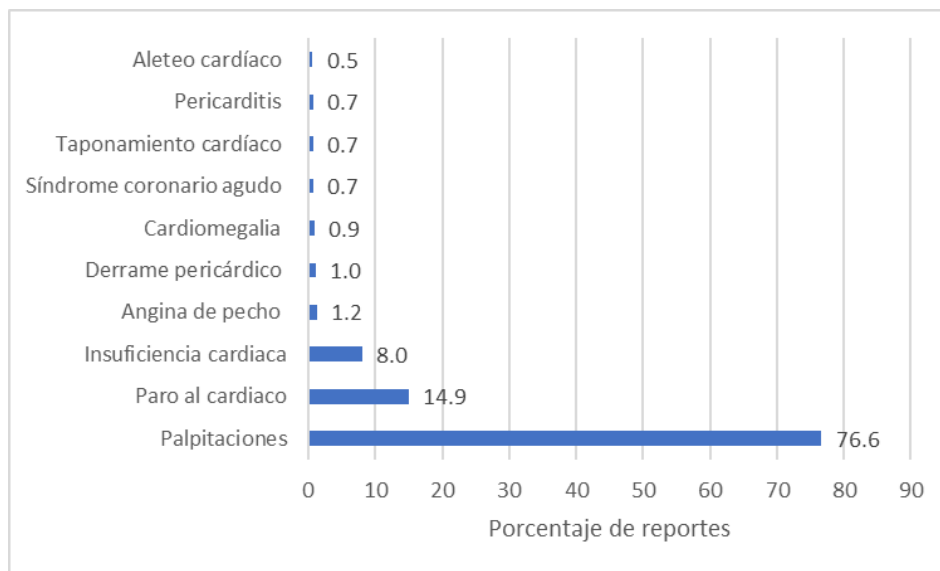
Gráfico 35. RAM reportadas por el uso de metformina. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.10 RAM reportadas durante el uso de oseltamivir

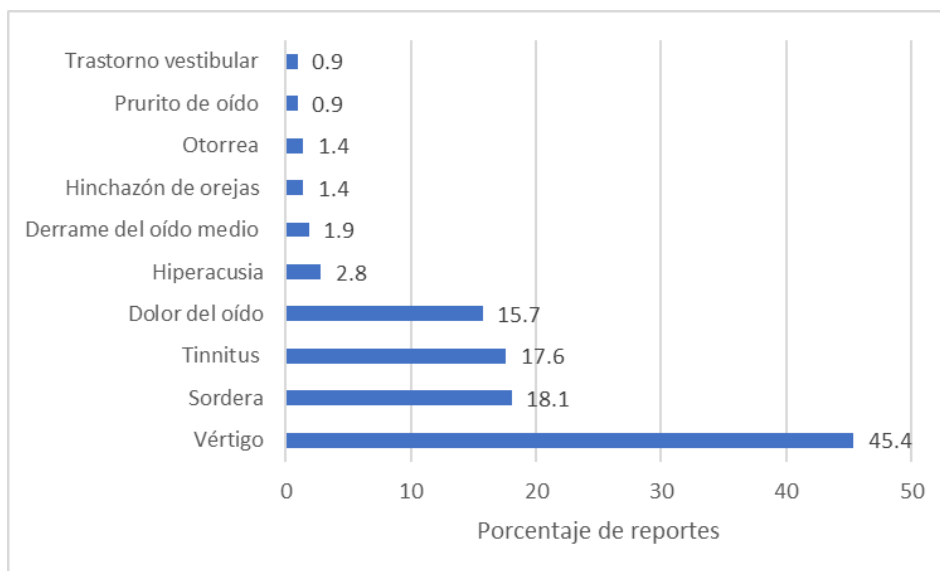
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de oseltamivir considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fueron las palpitaciones (76.6%), en segundo lugar, el paro cardíaco (14.9%), en tercer lugar, la insuficiencia cardíaca (8%). Se obtuvieron en total 577 reportes en esta categoría (ver gráfico 36).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue el vértigo (45.4%), en segundo lugar, la sordera (18.1%), en tercer lugar, tinnitus (17.6%). Se obtuvieron en total 216 reportes en esta categoría (ver gráfico 36).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fue, trastorno tiroideo (37.5%), en segundo lugar, trastorno suprarrenal (25%), en tercer lugar, secreción inadecuada de hormona antidiurética (18.8%). Se obtuvieron en total 16 reportes en esta categoría (ver gráfico 37).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fue el vómito (45.5%), en segundo lugar, las náuseas (34.3%), en tercer lugar, la diarrea (19.4%). Se obtuvieron en total 7763 reportes en esta categoría (ver gráfico 37).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue la anafilaxia (94%), en segundo lugar, inmunodeficiencia (3.7%), en tercer lugar, rechazo al trasplante (1.8%). Se obtuvieron en total 433 reportes en esta categoría (ver gráfico 37).
- En los trastornos del metabolismo y de la nutrición, la RAM más reportada fueron los trastornos alimenticios (63.7%), en segundo lugar, la deshidratación (20%), en tercer lugar, la hiponatremia (3.7%). Se obtuvieron en total 490 reportes en esta categoría (ver gráfico 37).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fueron los mareos (24.8%), en segundo lugar, dolor de cabeza (24.1%), en tercer lugar, la convulsión (7.3%). Se obtuvieron en total 3546 reportes en esta categoría (ver gráfico 38).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fueron los trastornos en la orina (52.4%), en segundo lugar, insuficiencia renal (48.2%), en tercer lugar, incontinencia urinaria (6.1%). Se obtuvieron en total 330 reportes en esta categoría (ver gráfico 38).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos la RAM más reportada fue la disnea (38.3%), en segundo lugar, la tos (22.3%), en tercer lugar, la epistaxis (14.1%). Se obtuvieron en total 1291 reportes en esta categoría (ver gráfico 38).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue la hipotensión (22.8%), en segundo lugar, la hipertensión (12.6%), en tercer lugar, el enrojecimiento (10.2%). Se obtuvieron en total 294 reportes en esta categoría (ver gráfico 38).

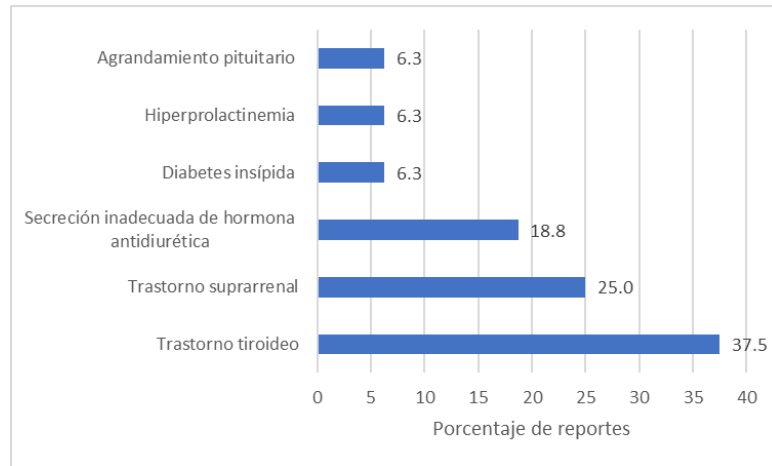


A)

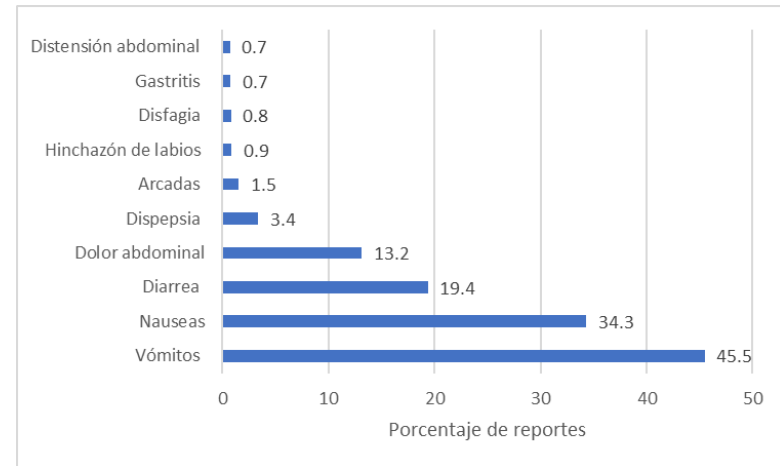


B)

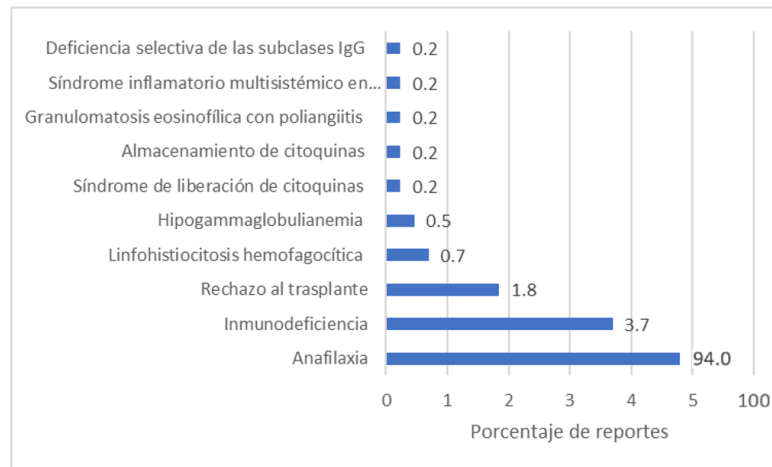
Gráfico 36. RAM reportadas por el uso de oseltamivir. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



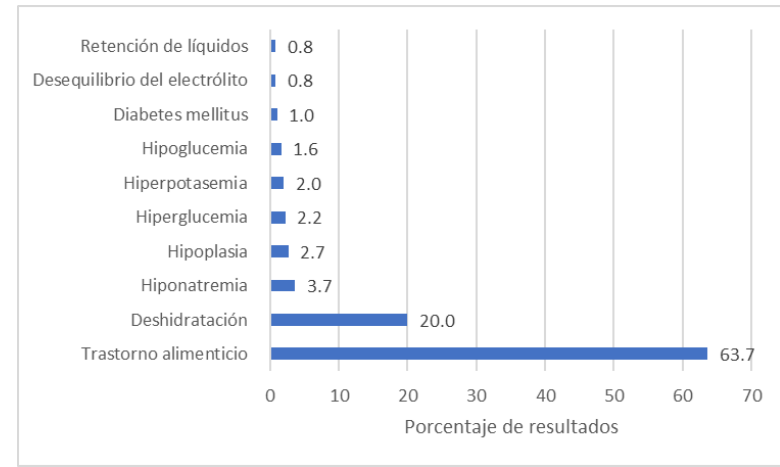
C)



D)

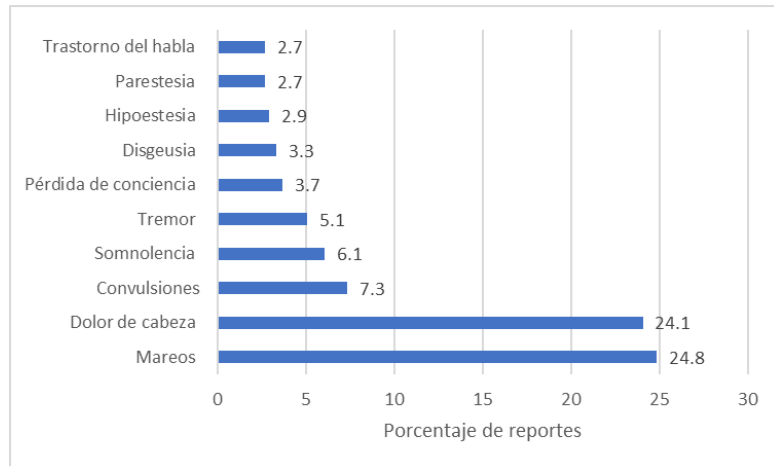


E)

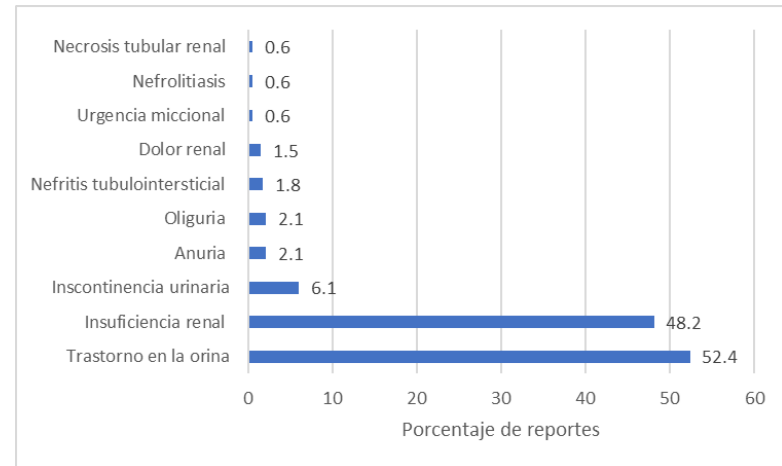


F)

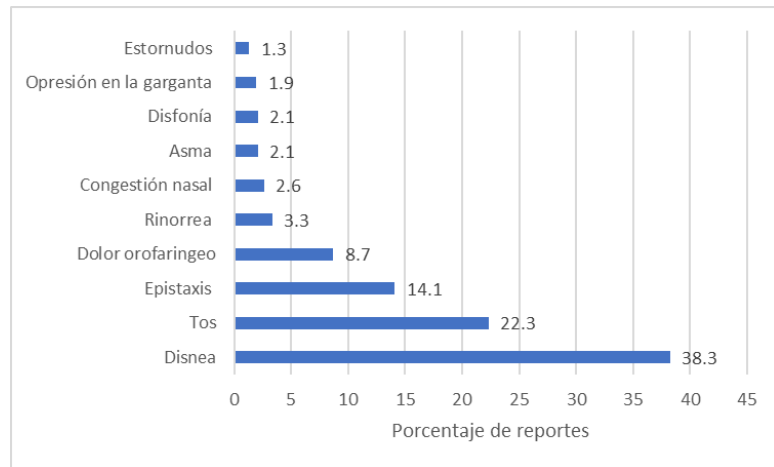
Gráfico 37. RAM reportadas por el uso de oseltamivir. C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



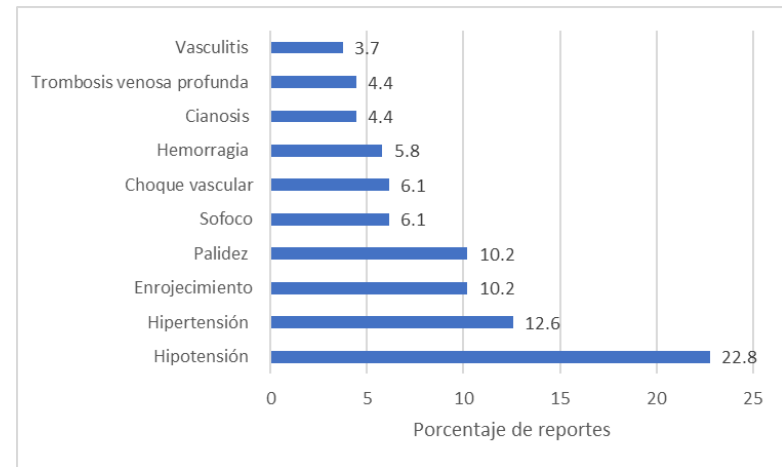
G)



H)



I)



J)

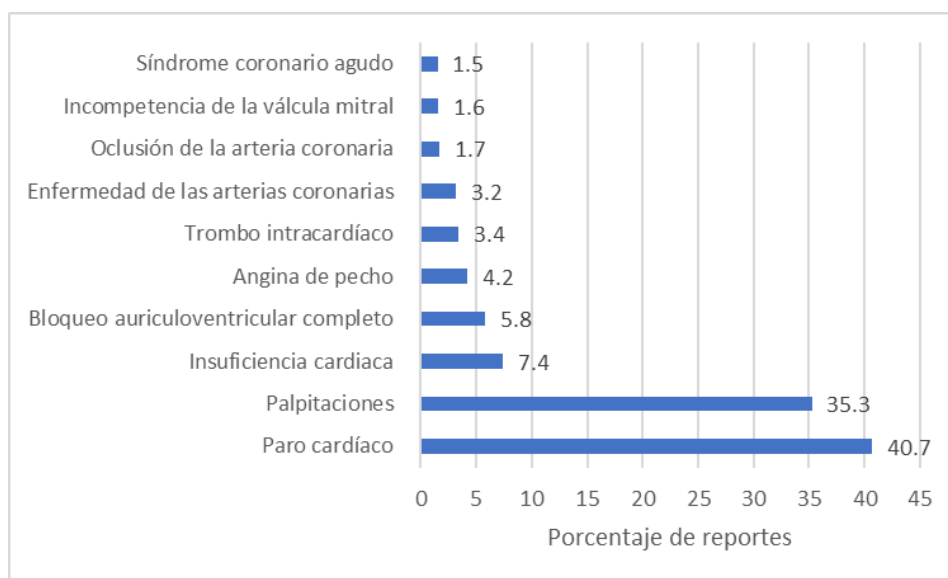
Gráfico 38. RAM reportadas por el uso de oseltamivir. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

13.11 Efectos secundarios reportados durante el uso de ritonavir

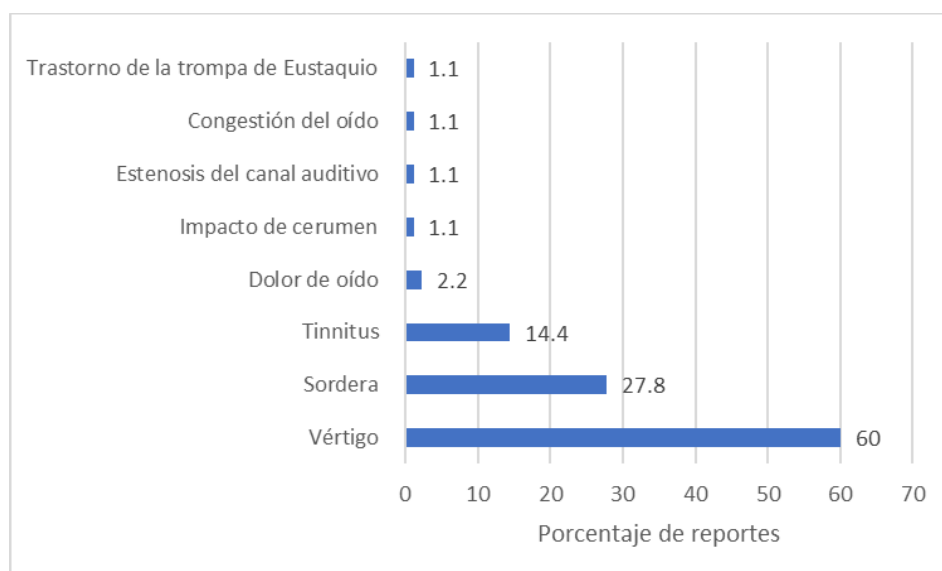
A continuación, se describen los reportes de RAMs asociados al uso de ritonavir considerando únicamente los 3 primeros lugares de cada categoría.

- En los trastornos cardíacos, la RAM más reportada fue el infarto del miocardio (40.7%), en segundo lugar, las palpitaciones (35.3%), en tercer lugar, la insuficiencia cardíaca (7.4%). Se obtuvieron en total 745 reportes en esta categoría en esta categoría (ver gráfico 39).
- En los trastornos del oído y del laberinto, la RAM más reportada fue el vértigo (60%), en segundo lugar, la sordera (27.8%), en tercer lugar, el tinnitus (14.4%). Se obtuvieron en total 90 reportes en esta categoría (ver gráfico 39).
- En los trastornos endocrinos, la RAM más reportada fue el síndrome de Cushing (67.6%), en segundo lugar, los trastornos suprarrenales (27.6%), en tercer lugar, la insuficiencia adrenocortical (15.3%). Se obtuvieron en total 561 reportes en esta categoría (ver gráfico 40).
- En los trastornos gastrointestinales, la RAM más reportada fue la diarrea (32%), en segundo lugar, las náuseas (24.9%), en tercer lugar, el vómito (22.1%). Se obtuvieron en total 3077 reportes en esta categoría (ver gráfico 40).
- En los trastornos del sistema inmunológico, la RAM más reportada fue el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (58.3%), en segundo lugar, anafilaxia (34.5%), en tercer lugar, rechazo de trasplante (4.4%). Se obtuvieron en 412 reportes en esta categoría (ver gráfico 40).
- En los trastornos del metabolismo y la nutrición, la RAM más reportada fue la dislipidemia (53.3%), en segundo lugar, el trastorno alimenticio (10.4%), en tercer lugar, la hiperglucemia (7.9%). Se obtuvieron en total 1705 reportes en esta categoría (ver gráfico 40).
- En los trastornos del sistema nervioso, la RAM más reportada fue el dolor de cabeza (16%), en segundo lugar, la parestesia (14%), en tercer lugar, los mareos (11.1%). Se obtuvieron en total 2027 reportes en esta categoría (ver gráfico 41).
- En los trastornos renales y urinarios, la RAM más reportada fue la insuficiencia renal (47.1%), en segundo lugar, anormalidad en la orina (15%), en tercer lugar, nefrolitiasis (13.6%). Se obtuvieron en total 1304 reportes en esta categoría (ver gráfico 41).

- En los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la RAM más reportada fue disnea (43.5%), en segundo lugar, tos (13.1%), en tercer lugar, embolia pulmonar (4.2%). Se obtuvieron en total 720 reportes en esta categoría (ver gráfico 41).
- En los trastornos vasculares, la RAM más reportada fue la hipotensión (20.4%), en segundo lugar, la hipertensión (17.9%), en tercer lugar, la hemorragia (10.1%). Se obtuvieron en total 543 reportes en esta categoría (ver gráfico 41).

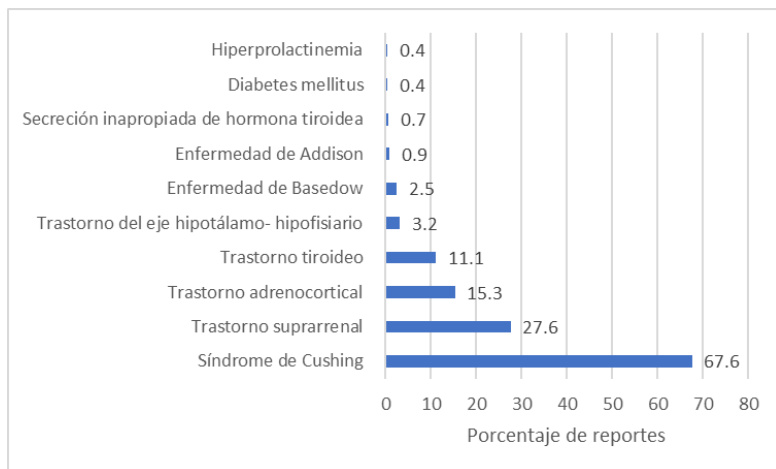


A)

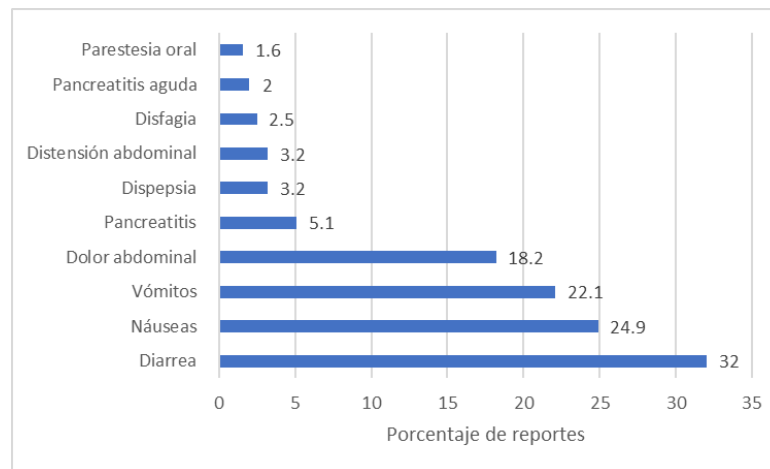


B)

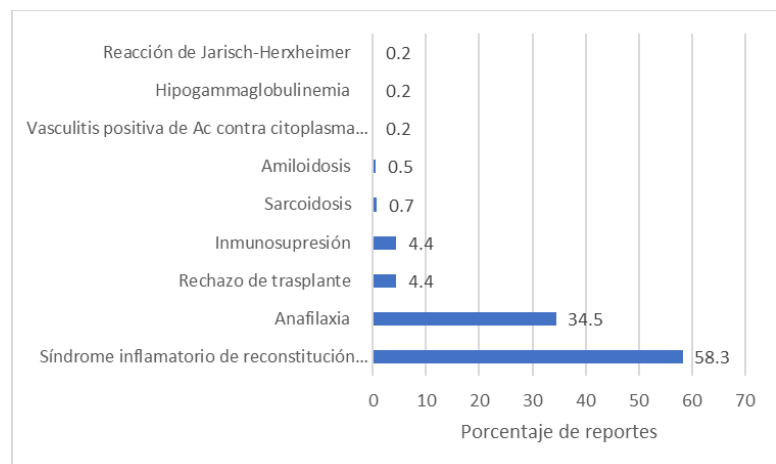
Gráfico 39. RAM reportadas por el uso de ritonavir. A) trastornos cardíaco B) trastornos del oído y del laberinto. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



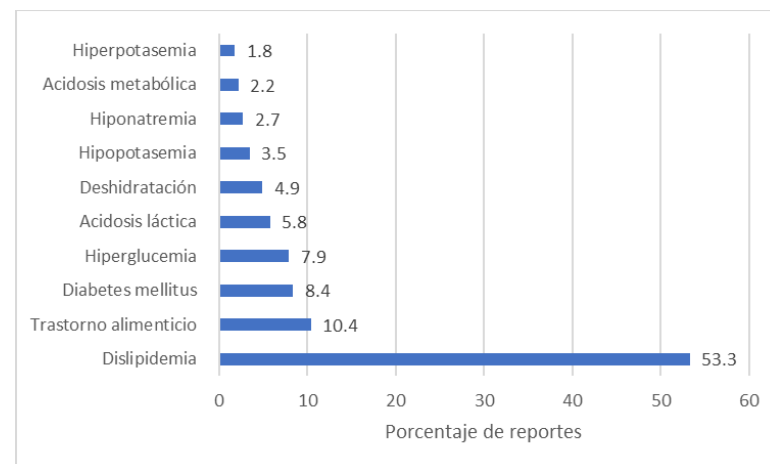
C)



D)

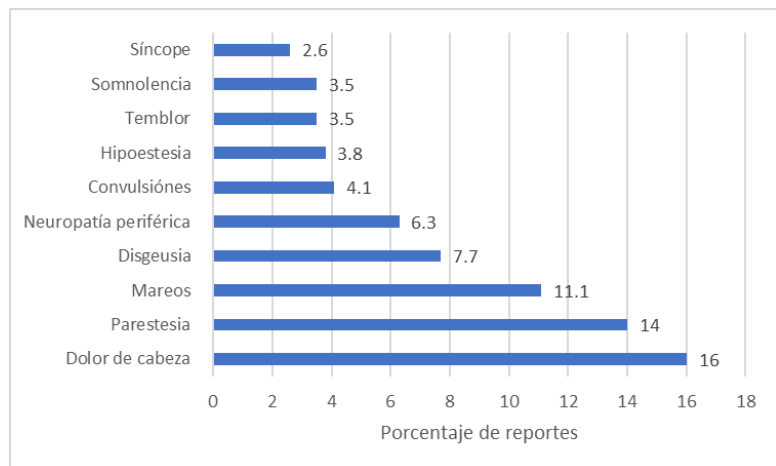


E)

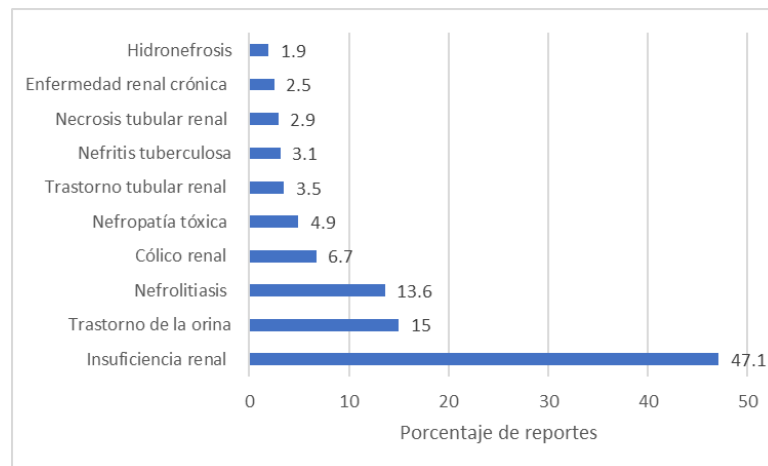


F)

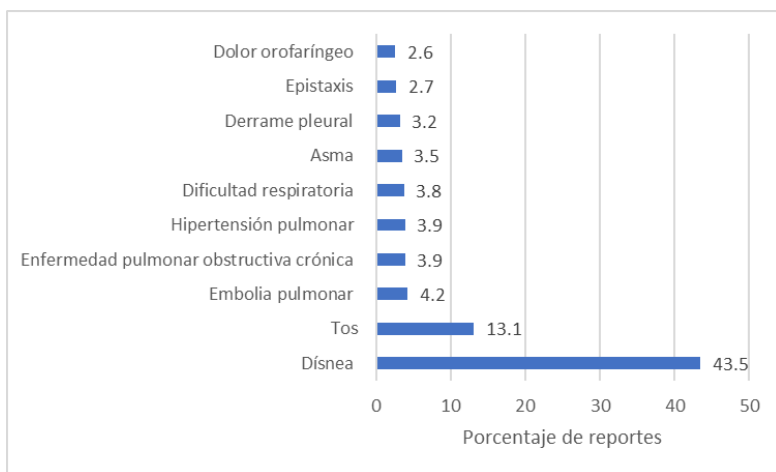
Gráfico 40. RAM reportadas por el uso de ritonavir C) trastornos endocrinos D) trastornos gastrointestinales E) trastornos del sistema inmunológico F) trastornos del metabolismo y de la nutrición. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.



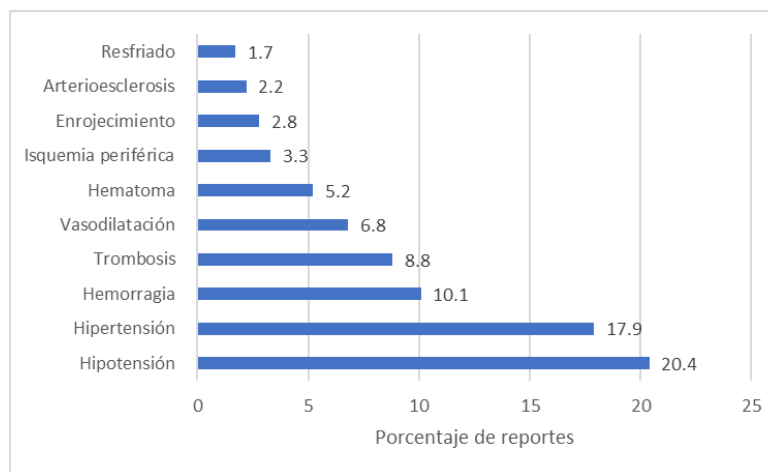
G)



H)



I)



J)

Gráfico 41. RAM reportadas por el uso de ritonavir. G) trastornos del sistema nervioso H) trastornos renales y urinarios I) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos J) trastornos vasculares. Se graficaron únicamente las 10 RAMs con más reportes.

Tabla 20. División de los 3 primeros lugares de RAM según la división de MedDRA, número y porcentaje de reportes

En la siguiente tabla se observan las 3 RAM con más reportes respecto a la división tipo MedDRA y cada uno de los fármacos, se aprecia una uniformidad de las RAM en la mayoría de los principios activos (se ejecutó un código de color para facilitar al lector la comparación de cada una de los efectos adversos).

	Acetaminofen				Acido acetilsalicílico				Azitromicina				Baricitinib			
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	3174	59.4	Palpitaciones	3732	44.2	Palpitaciones	466	9.8	Palpitaciones	193	49.5				
	Paro cardíaco	1906	35.7	Insuficiencia cardiaca	1183	14	Insuficiencia cardiaca	351	7.4	Paro cardíaco	81	20.8				
	Cardiomegalia	81	1.5	Paro cardíaco	2251	26.7	Paro cardíaco	88	1.9	Insuficiencia cardiaca	78	20				
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	469	45.4	Tinnitus	1045	50.1	Sordera	1002	49.2	Sordera	35	33.7				
	Sordera	192	18.6	Sordera	627	30	Tinnitus	703	34.5	Tinnitus	32	30.8				
	Dolor de oído	62	6	Vértigo	452	21.7	Vértigo	432	21.2	Vértigo	27	26				
Trastornos endocrinos	Trastornos tiroideos	66	47.5	Trastornos tiroideos	164	60.1	Trastornos tiroideos	33	47.1	Trastornos tiroideos	27	79.4				
	Trastornos suprarrenales	24	17.3	Trastornos suprarrenales	43	15.8	Secreción inadecuada de hormonas tiroideas	13	18.6	Trastornos suprarrenales	4	11.8				
	Síndrome de Cushing	9	6.5	Secreción inadecuada de hormonas tiroideas	18	6.6	Trastornos suprarrenales	6	8.6	Diabetes insípida	2	5.9				
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	7860	27	Hemorragia gastrointestinal	38001	50.8	Dolor abdominal	10066	36.3	Dolor abdominal	492	27.5				
	Náuseas	6644	22.8	Melenas	7768	10.4	Náuseas	8209	29.6	Náuseas	444	24.8				
	Dolor abdominal	5052	17.4	Hematemesis	4827	6.5	Diarrea	7680	27.7	Diarrea	290	16.2				
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	6113	99.8	Anafilaxia	7309	100	Anafilaxia	6449	98.3	Anafilaxia	137	68.2				
	Rechazo de trasplante	18	0.29	Trastorno autoinmune	17	0.2	Enfermedad del suero	30	0.5	Inmunodeficiencia	63	31.3				
	Linfocitosis hemofagocítica	14	0.23	Síndrome inflamatorio multisistémico	11	0.2	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria	21	0.3	Sarcoidosis	2	1				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis metabólica	1124	27.2	Trastorno alimenticio	754	19	Trastorno alimenticio	815	52.4	Hiperlipidemia	247	53.5				
	Trastorno alimenticio	730	17.6	Hipoglucemia	356	9	Deshidratación	156	10	Trastorno alimenticio	119	22.8				
	Deshidratación	325	7.9	Hipercalcemia	330	8.3	Hipocalcemia	69	4.4	Hiperglucemia	98	21.2				
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	3615	18.5	Hemorragia cerebral	10084	39.2	Mareos	2930	30.5	Dolor de cabeza	435	33.5				
	Somnolencia	3480	17.8	Mareos	4081	15.8	Dolor de cabeza	2242	23.3	Mareos	226	17.4				
	Dolor de cabeza	3428	17.6	Dolor de cabeza	2689	10.4	Hipoestesia	666	6.9	Accidente cerebrovascular	66	5.1				
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	3001	63.5	Trastornos de la orina	4503	46.1	Insuficiencia renal	452	35.9	Insuficiencia renal	185	53				
	Trastornos de la orina	424	9	Insuficiencia renal	3531	36.1	Trastornos de la orina	344	27.3	Trastornos de la orina	25	7.2				
	Nefritis del túbulo intersticial	169	3.6	Hemorragia de vías urinarias	183	1.9	Disuria	102	8.1	Dolor renal	23	6.6				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	3955	38.1	Hemorragia nasal	9531	39.3	Disnea	2757	44.9	Embolia pulmonar	411	27.3				
	Tos	854	8.2	Disnea	5738	23.7	Tos	1052	17.1	Disnea	251	16.7				
	Paro respiratorio	607	5.8	hemoptisis	1825	7.5	Taquipnea	287	4.7	Tos	219	14.5				
Trastornos vasculares	Hipotensión	2367	42.6	Hemorragia	6263	40.3	Palidez	725	20.9	Trombosis	421	52.2				
	Hipertensión	570	10.3	Hematoma	2938	18.9	Enrojecimiento	775	22.3	Hipertensión	108	13.4				
	Enrojecimiento	536	9.6	Hipotensión	1766	11.4	Hipotensión	413	11.9	Hipotensión	53	6.6				

Tabla 21. División de los 3 primeros lugares de RAM según la división de MedDRA, número y porcentaje de reportes

En la siguiente tabla se observan las 3 RAM con más reportes respecto a la división tipo MedDRA y cada uno de los fármacos, se aprecia una uniformidad de las RAM en la mayoría de los principios activos (se ejecutó un código de color para facilitar al lector la comparación de cada una de los efectos adversos).

	Ciclosporina			Colchicina			Hidroxicloroquina			Ivermectina		
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	758	42.2	Palpitaciones	190	45.1	Palpitaciones	1575	79.4	Palpitaciones	152	94.4
	Paro cardíaco	487	27.1	Paro cardíaco	139	33	Paro cardíaco	380	19.2	Paro cardíaco	12	7.5
	Insuficiencia cardiaca	336	18.7	Insuficiencia cardiaca	62	14.7	Insuficiencia cardiaca	380	19.2	Insuficiencia cardiaca	6	3.7
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	185	37	Vértigo	26	36.6	Sordera	250	42.2	Vértigo	60	78.9
	Vértigo	127	25.4	Dolor de oído	21	29.6	Tinnitus	232	39.1	Tinnitus	7	9.2
	Tinnitus	99	19.8	Tinnitus	14	19.7	Vértigo	141	23.8	Sordera	5	6.6
Trastornos endocrinos	Trastornos tiroideos	123	46.8	Trastornos tiroideos	6	35.3	Trastornos tiroideos	51	45.1	Trastornos tiroideos	3	37.5
	Síndrome de Cushing	58	22.1	Síndrome de Cushing	5	29.4	Trastornos suprarrenales	28	24.8	Trastornos suprarrenales	1	12.5
	Trastornos suprarrenales	27	10.3	Trastornos suprarrenales	2	11.8	Síndrome de Cushing	28	24.8	Síndrome de Cushing	1	12.5
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	1430	21.5	Diarrea	3508	71.2	Náuseas	2320	35.1	Diarrea	1007	51.4
	Diarrea	1176	17.6	Vómitos	929	19	Diarrea	1784	27	Dolor abdominal	626	31.9
	Vómitos	1051	15.8	Dolor abdominal	872	17.8	Dolor abdominal	1726	26.1	Náuseas	352	18
Trastornos del sistema inmunológico	Rechazo de trasplante	3748	81.6	Anafilaxia	222	98	Anafilaxia	2034	98.4	Anafilaxia	84	97.7
	Anafilaxia	1069	23.3	Inmunodeficiencia	12	5.3	Linfocitopenia hemofagocítica	35	1.7	Vasculitis con anticuerpos	3	3.5
	Inmunodeficiencia	138	3	Linfocitopenia hemofagocítica	3	1.3	Hipogammaglobulemia	22	1.1	Inmunodeficiencia	2	2.3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	335	14	Gota	798	25.7	Trastorno alimenticio	340	31.4	Trastorno alimenticio	147	75.8
	Trastorno alimenticio	276	11.5	Trastorno alimenticio	177	23	Hipocalemia	147	13.6	Deshidratación	8	4.1
	Hiperpotasemia	332	9.7	Deshidratación	156	20.2	Hipoglucemia	125	11.5	Acidosis	6	3.1
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	1599	21.4	Mareos	290	37.6	Dolor de cabeza	1275	32.7	Dolor de cabeza	793	55.1
	Convulsión	920	12.3	Dolor de cabeza	163	21.1	Mareos	816	21	Mareos	440	30.6
	Mareos	617	8.3	Parestesia	89	11.5	Somnolencia	218	5.6	Somnolencia	56	3.9
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	3847	58.4	Insuficiencia renal	724	81.3	Insuficiencia renal	428	53.6	Trastornos de la orina	81	50
	Trastornos de la orina	1176	17.9	Trastornos de la orina	69	7.7	Trastornos de la orina	113	14.1	Incontinencia urinaria	24	14.8
	Nefropatía tóxica	765	11.6	Enfermedad renal crónica	24	2.7	Disuria	42	5.3	Insuficiencia renal	22	13.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	865	22.3	Disnea	265	49.7	Disnea	898	41	Disnea	116	45
	Tos	461	11.9	Tos	38	7.1	Tos	323	14.7	Tos	70	27.1
	Insuficiencia respiratoria	355	9.2	Epistaxis	36	6.8	Enfermedad pulmonar	267	12.2	Dolor orofaríngeo	22	8.5
Trastornos vasculares	Hipertensión	1646	50.5	Hipotensión	122	33.8	Hipertensión	226	24.4	Hipotensión	35	24.1
	Hipotensión	287	8.8	Choque vascular	42	11.6	Hipotensión	202	21.8	Palidez	28	19.3
	Trombosis	220	6.7	Hipertensión	24	6.6	Trombosis	94	10.1	Enrojecimiento	27	18.6

Tabla 22. División de los 3 primeros lugares de RAM según la división de MedDRA, número y porcentaje de reportes.

En la siguiente tabla se observan las 3 RAM con más reportes respecto a la división tipo MedDRA y cada uno de los fármacos, se aprecia una uniformidad de las RAM en la mayoría de los principios activos (se ejecutó un código de color para facilitar al lector la comparación de cada una de los efectos adversos).

	Metformina			Oseltamivir			Ritonavir		
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	2474	76.6	Palpitaciones	442	76.6	Paro cardíaco	303	40.7
	Paro cardíaco	1440	33.9	Paro cardíaco	86	14.9	Palpitaciones	263	35.3
	Insuficiencia cardiaca	394	9.3	Insuficiencia cardiaca	46	8	Insuficiencia cardiaca	55	7.4
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	309	48.3	Vértigo	98	45.4	Vértigo	54	60
	Tinnitus	154	24.1	Sordera	39	18.1	Sordera	25	27.8
	Sordera	135	21.1	Tinnitus	38	17.6	Tinnitus	13	14.4
Trastornos endocrinos	Trastornos tiroideos	118	52.9	Trastornos tiroideos	6	37.5	Síndrome de Cushing	379	67.6
	Trastornos suprarrenales	32	14.3	Trastornos suprarrenales	4	25	Trastornos suprarrenales	155	27.6
	Secreción inadecuada de hormonas tiroideas	21	9.4	Secreción inadecuada de hormonas tiroideas	3	18.8	insuficiencia adrenocortical	86	15.3
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	15616	41.8	Vómitos	3530	45.5	Diarrea	985	32
	Dolor abdominal	8920	23.9	Náuseas	2664	34.3	Náuseas	766	24.9
	Náuseas	8433	22.6	Diarrea	1507	19.4	Vómitos	681	22.1
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	1956	99.7	Anafilaxia	407	94	Síndrome inflamatorio multisistémico	240	58.3
	Inmunodeficiencia	24	1.2	Inmunodeficiencia	16	3.7	Anafilaxia	142	34.5
	Sarcoidosis	7	0.4	Rechazo de trasplante	8	1.8	Rechazo de trasplante	18	4.4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis láctica	9939	40.3	Trastorno alimenticio	312	63.7	Dislipidemia	909	53.3
	Hipoglucemia	5827	23.6	Deshidratación	98	20	Trastorno alimenticio	178	10.4
	Diabetes mellitus	2422	9.8	Hipocalemia	18	3.7	Hiperglucemia	135	7.9
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	4086	29.2	Mareos	881	24.8	Dolor de cabeza	324	16
	Dolor de cabeza	2594	18.6	Dolor de cabeza	853	24.1	Parestesia	283	14
	Coma	1676	12	Convulsión	260	7.3	Mareos	226	11.1
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	6475	77	Trastornos de la orina	173	52.4	Insuficiencia renal	614	47.1
	Trastornos de la orina	837	10	Insuficiencia renal	159	48.2	Trastornos de la orina	195	15
	Anuria	264	3.1	Incontinencia urinaria	20	6.1	Nefrolitiasis	177	13.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	2202	47.2	Disnea	494	38.3	Disnea	313	43.5
	Tos	874	18.7	Tos	288	22.3	Tos	94	13.1
	Taquipnea	156	3.3	Epistaxis	182	14.1	Embolia pulmonar	30	4.2
Trastornos vasculares	Hipotensión	1321	36.5	Hipotensión	67	22.8	Hipotensión	111	20.4
	Hipertensión	573	15.8	Hipertensión	37	12.6	Hipertensión	97	17.9
	Choque vascular	490	13.5	Enrojecimiento	30	10.2	Hemorragia	55	10.1

14. Discusión de resultados

Se realizó un análisis de los fármacos usados por reposicionamiento contra el COVID-19, tomando en cuenta las recomendaciones que emitió la secretaria de salud pública en el año 2021, se ejecutó un análisis de las RAM de 11 fármacos entre los años comprendidos de 1968 hasta diciembre 2022.

Se cuantificaron los siguientes reportes: acetaminofén recibió 174956, AAS recibió 188719, azitromicina recibió 75344, baricitinib recibió 11419, ciclosporina recibió 58373, colchicina recibió 10930, hidroxiclороquina recibió 33586, ivermectina recibió 6164, metformina 95967, oseltamivir recibió 20247 y ritonavir recibió 16333.

Se observó que el AAS presento un mayor número de RAM (188719 reportes) probablemente debido al tiempo de este fármaco en el mercado (desde 1968), se especula que el número de reportes es mayor debido a la popularidad y fácil adquisición del medicamento siendo proclive que el paciente se automedique, como lo menciona Bergman, la automedicación es la administración de algún fármaco sin receta o consejo médico, esto puede ocasionar efectos adversos, fracaso terapéutico y resistencia a los antibióticos (Bergmann, 2003).

Por otro lado, el continente americano fue el que recibió más reportes de RAM, el consumo es diferente respecto a las diversas edades, observando que de 18 a 44 años los fármacos con más reportes fueron: azitromicina, ivermectina y ritonavir, el segundo lugar con más reportes fueron los pacientes de 45 a 64 años siendo los fármacos: metformina, hidroxiclороquina y colchicina los que tuvieron más reportes. El aumento de reportes de RAM es proporcional al aumento de la edad, hasta los 45 a 64 años, donde posteriormente se observa una disminución de reportes.

Respecto a las RAM en los trastornos cardiovasculares, se encontró que las palpitations y el paro cardíaco se reportaron en todos los fármacos y la insuficiencia cardíaca se reportó en todos los fármacos excepto en el acetaminofén. Se enfatiza que la infección por COVID-19 puede producir trastornos cardíacos como las palpitations debidas a una miocarditis, daño celular miocárdico por daño a barorreceptores y palpitations producidas por prolongación de los intervalos QT, en consecuencia, se podría generar una insuficiencia cardíaca e incluso un paro cardíaco. Se observa que estas afecciones producidas por el COVID-19 son iguales

o similares a las producidas por los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad (Clemente Herrera, Sánchez de la Torre, & Enríquez Contreras, 2020).

En los trastornos del oído y del laberinto, las RAM más reportadas fueron el vértigo reportado en todos los fármacos, la sordera fue reportada en todos los fármacos excepto en la colchicina y el tinnitus se reportó en todos los fármacos excepto en la azitromicina.

El COVID-19 produce afecciones producidas por la afectación de la vía coclear y del nervio coclear, generando efectos como hipoacusia y pérdida de la audición, el efecto secundario vértigo es reportado como mareo en los trastornos del sistema nervioso, es plausible mencionar que esta afección es igual o similar a las producidas por los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad, creando una posible sinergia de sintomatologías (Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL) , 2021).

Las RAM producidas por la hidroxiclороquina son sordera, pérdida del cabello, náuseas, diarrea, dolor de estómago, vómitos y defectos del campo visual (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2022).

El sitio web IBM micromedex drug interactions coloca a la sordera como principal efecto secundario en el sistema ótico causado por la hidroxiclороquina (Drug summary MICROMEDEX, 2023).

En los trastornos endocrinos se presentaron 3 RAM comunes: los trastornos tiroideos se reportaron en todos los fármacos excepto en ritonavir, los trastornos suprarrenales se reportaron en todos los fármacos y el síndrome de Cushing se reportó en 5 de 11 fármacos: acetaminofén, ciclosporina, colchicina, hidroxiclороquina y en la ivermectina. Si bien no existe una relación directa entre la infección del COVID-19 con la formación de trastornos suprarrenales y trastornos tiroideos, se especula que los pacientes con insuficiencia suprarrenal pueden tener un mayor riesgo de complicaciones médicas, debido a una mayor posibilidad de contraer infecciones, como consecuencia a una función alterada de neutrófilos y de células natural killer, finalmente, acompañado con una mayor posibilidad de riesgo de mortalidad en el caso de la infección por COVID-19 (Marazuela, Giustina, & Puig , 2021).

El síndrome de Cushing se define como el conjunto de signos y síntomas resultantes de la elevación persistente, inapropiada y mantenida de los niveles circulantes en sangre de

glucocorticoides o hipercortisolismo, se diagnostica con la demostración de una secreción excesiva de cortisol y una alteración del mecanismo de retrocontrol que regula el eje hipotálamo- hipofisario (Carles Genovés , Gallego Gomez, & Lopez Almaraz , 2016)

El aumento de cortisol es una parte esencial de la respuesta al estrés del cuerpo, desencadenando cambios en el metabolismo, la función cardiovascular y la regulación inmune. Mecanismos similares podrían aplicarse al SARS-CoV-2, amplificando teóricamente la morbilidad y la mortalidad al inducir una insuficiencia de cortisol relacionada con una enfermedad crítica. Se realizó un estudio en diferentes hospitales universitarios en Londres, Reino Unido, en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 a los cuales se les realizó una medición de cortisol sérico durante el período de estudio en un total de 621 pacientes. El análisis mostró una duplicación de la concentración de cortisol sérico asociado con un aumento significativo del 42% en el riesgo de mortalidad. Las altas concentraciones de cortisol se asociaron a un aumento de mortalidad y una mediana de supervivencia reducida, probablemente este es un marcador de la gravedad de la enfermedad. El cortisol pareció ser un mejor predictor que otros marcadores de laboratorio asociados con COVID-19, como la PCR, el dímero D y la proporción de neutrófilos a leucocitos (Tan, y otros, 2020).

En los trastornos gastrointestinales encontramos 3 efectos mayormente reportados, los vómitos se presentaron en: acetaminofén, ciclosporina, colchicina, oseltamivir y el ritonavir. Las náuseas se presentaron en todos los fármacos excepto en el AAS y colchicina, y la diarrea se presentó en todos los fármacos excepto en el acetaminofén y el AAS.

El COVID-19 genera afecciones como: daño tisular directo, endotelial, respuesta inflamatoria y respuesta inmune desregulada, se ha presentado que la sintomatología gastrointestinal más común es anorexia, náuseas, diarrea, vómito y dolor abdominal. Como podemos observar, esta sintomatología es idéntica a la que producen las RAM de este estudio, por lo que es posible que exista sinergia de sintomatología (Quintero Marzola , y otros, 2020).

En los trastornos del sistema inmunológico encontramos: anafilaxia reportada en todos los fármacos, se reportó el rechazo al trasplante en 4 de 11 fármacos (acetaminofén, ciclosporina, oseltamivir y ritonavir) y la inmunodeficiencia reportada en 6 de 11 fármacos (baricitinib, ciclosporina, colchicina, ivermectina, metformina y ritonavir).

En mayo de 2020 el dermatólogo italiano Recalcati publicó los primeros hallazgos de manifestaciones cutáneas secundarias a COVID-19. En su reporte, de 88 pacientes con COVID-19, 18 (20.4 %) tuvieron compromiso en piel, 14 de ellos con erupción eritematosa, tres con urticaria generalizada, y uno con vesículas similares a la varicela (Recalcati, 2020).

En el estudio realizado por Giulia Daneshgaran se analizaron 996 reportes de pacientes con lesiones dermatológicas por COVID-19, se documentaron lesiones acrales (40.4%), seguido por erupciones maculopapulares eritematosas (21.3%), erupciones vesiculares (13%), erupción urticaria (10.9%), otros tipos de erupciones (4.3%), erupciones vasculares (4%), erupciones similares a eritema multiforme (3.7%) y erupciones eritematosas no especificadas (2.1%) (Daneshgaran , P. Dubin , & J. Gould, 2020).

Por otra parte, se ha definido los diferentes tipos de lesiones cutáneas producidas por el COVID-19, las lesiones tipo 1, producidas por reacciones inflamatorias y se manifiestan por erupciones morbiliformes y vesículo ampollas, el tipo 2 son lesiones secundarias a vasculitis y eventos trombóticos microvasculares (Naderi Azad & Vender , 2020).

La anafilaxia es una reacción alérgica aguda y sistémica que puede poner en riesgo la vida y se asocia con distintos mecanismos inmunológicos, factores desencadenantes y manifestaciones clínicas. Las inmunizaciones pueden presentar efectos adversos mediados por mecanismos de hipersensibilidad. En el caso de las vacunas para el SARS-CoV-2, se ha reportado en Estados Unidos una tasa de anafilaxia de 1:200 000 para la vacuna Pfizer-BioNTech, y de 1:360 000 para la vacuna de Moderna, estas reacciones anafilácticas son reportadas durante la administración de la vacuna del COVID-19 (Perea Valle, Delgado Aguirre, Villafuerte Domínguez, & Del Río Navarro, 2022).

No se encontraron reportes de anafilaxia o hipersensibilidad durante la infección de SARS-CoV-2, sin embargo, después de la inmunización con la vacuna contra el COVID-19 si existen reportes (Medrano, Verduguez Orellana, Martinez Oliva, Córdova, & Guzman Rivero, 2021).

En los trastornos del metabolismo y nutrición se observaron 3 RAM más reportadas. Los trastornos alimenticios se reportaron en todos los fármacos excepto en la metformina, La deshidratación se reportó en 4 de 11 fármacos (acetaminofén, azitromicina, colchicina e

ivermectina), la hipoglucemia se reportó en 3 de 11 principios activos (AAS, hidroxicloroquina y la metformina).

La infección por COVID-19 produce efectos del metabolismo, la pérdida de apetito fue el síntoma más reportado en adultos. En consecuencia, si un paciente pierde el apetito no obtendrá los requerimientos mínimos alimenticios, provocando un cuadro de hipoglucemia, se especularía una posible sinergia de sintomatologías (Vásquez Tirado, y otros, 2021).

En los trastornos del sistema nervioso, los mareos y el dolor de cabeza fueron reportados en todos los fármacos. Estos síntomas producidos por la infección del COVID-19, se presentan en la mayoría de los pacientes. La encefalopatía y encefalomiелitis diseminada aguda es producida por el daño indirecto de la infección por la tormenta de citoquinas produciendo además mareos en el paciente (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva, 2021).

El dolor de cabeza que predomina en la infección de COVID-19, puede afectar a toda la cabeza o a un lado, habitualmente opresivo que empeora con la actividad física y con los movimientos de la cabeza. Puede despertar al paciente por la noche y habitualmente le molestarán los ruidos y en ocasiones las luces (Severo, 2020).

Se calcula que la frecuencia del dolor de cabeza en pacientes con COVID-19 puede variar entre 6,5% y 34%, y en muchos casos hace parte de los síntomas iniciales de la infección (Ospina & Volcy, 2020).

En los trastornos renales y urinarios se reportó la insuficiencia renal y trastornos de la orina en todos los fármacos, debido a la infección directa de los podocitos y las células de los túbulos proximales renales, creando una respuesta inflamatoria sistémica infrarrenal. En consecuencia, se produce un daño en el endotelio vascular con aumento de permeabilidad vascular, dando como resultado una lesión renal la cual puede cambiar los componentes de la orina. En conclusión, se podrían generar una sinergia de síntomas entre las RAM y la sintomatología de COVID-19 (Caicedo Mesa, y otros, 2020).

En la categoría MedDRA de los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, la tos y la disnea se reportaron en todos los fármacos excepto en AAS.

El síntoma más grave producido por el COVID-19 es la neumonía, se manifiesta con fiebre, tos, dificultad para respirar y opacidades pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax.

Esta sintomatología coincide con las RAM producidas por los medicamentos analizados (Torres González , y otros, 2020).

La disnea se define como la “percepción indebida de la respiración”, existe una demanda ventilatoria alta o una limitación en la respiración, se genera por alteraciones alveolares de la circulación o de la mecánica pulmonar. La neumonía por COVID-19 causa hipoxemia y trombosis, el daño en el endotelio conduce a edema alveolar e intersticial y la alteración de la vasoregulación (con pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica). Estudios en pacientes con COVID-19, reportan una frecuencia de disnea entre el 15 y el 65,3% de los pacientes evaluados (Santa Cruz, Domeniconi, Videtta , Irrazábal , & Luna , 2022).

En la clasificación RAM en trastornos vasculares se observa que la hipotensión se reportó en todos los fármacos y la hipertensión fue reportada en todos los fármacos excepto en AAS, azitromicina y la ivermectina.

La unión del virus SARS-CoV-2 a las células sucede por la unión de la proteína S al receptor ECA2 existente en el endotelio vascular produciendo una inflamación del endotelio, que se suma la acumulación de células inflamatorias, y en consecuencia mayor apoptosis y piroptosis, este daño endotelial puede desarrollar inestabilidad hemodinámica (hipotensión). En conclusión, es posible que exista una posible sinergia de sintomatologías (Rodríguez Guzmán , Céspedes Miranda, Suárez Castillo , Guzmán Díaz , & Dorta Contreras , 2021).

15. Conclusión

- En el análisis se aprecia un crecimiento significativo de reportes de RAM a partir del inicio de la pandemia por COVID-19, en los fármacos azitromicina, baricitinib, hidroxiclороquina, ivermectina y oseltamivir, se especularía que existe un aumento del uso de estos medicamentos dado por recomendaciones populares sin sustento científico debido a que a inicios de la pandemia no se contaba con información contundente para el tratamiento del COVID-19. Lo cual ayudo en la creación de una falsa sensación de seguridad aumentando los reportes de RAM.
- Es posible que existiera una sinergia de sintomatologías, respecto al uso de estos fármacos y la infección de COVID-19.
- Se concluye que el aumento del uso de los fármacos estudiados incrementara los informes de RAM.
- Se cree necesario implementar un sistema de evaluación de algoritmos para poder discernir entre notificaciones de sospecha de RAM, mediante la difusión de cuestionarios como el algoritmo naranjo a profesionales de la salud.

16 Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). (09 de september de 2022). *Centers for disease control and prevention* . Obtenido de Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2022). *PROSPECTO HIDROXICLOROQUINA RATIOPHARM 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG*. Obtenido de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/83938/P_83938.html
- Almendra Pegueros , R., Baladía , E., Ramírez Contreras, C., Rojas Cárdenas , P., Vila Martí, A., Moya Osorio , J., . . . Navarrete Muñoz , E. M. (2021). Conducta alimentaria durante el confinamiento por COVID-19 (CoV-Eat Project): protocolo de un estudio transversal en países de habla hispana. *Revista de Nutrición Clínica y metabolismo* , 150-156.
- Arpajon Peña, Y. (2021). Repercusiones directas e indirectas de la COVID-19 en los portadores de enfermedades vasculares periféricas. *Revista Cubana de angiología y ciruga vascular*, 297-300.

- Babu Shrestha, A., Aryal, M., Rana Magar, J., Shrestha, S., Hossainy, L., & Hoque Rimti, F. (2022). The scenario of self-medication practices during the covid-19 pandemic; a systematic review. *ANNALS OF MEDICINE Y SURGERY*, 1-9.
- Bergmann, J. F. (2003). Self-medication: from European regulatory directives to therapeutic strategy. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 275-280.
- Bonilla, P. S., Romero, J. J., & Arita, I. B. (2020). COVID-19, Una perspectiva desde el punto de vista Endocrinológico. *Acta Pediátrica Hondura*, 1122-1128.
- Caicedo Mesa, A., Mendez Fandiño, Y., Larrotta Salamanca, L. X., Diaz Lache, L. L., Forero Alvarado, M. J., & Cortes Motta, H. F. (2020). Pandemia de COVID-19 y enfermedad renal: ¿Qué sabemos actualmente? *Revista Colombiana de nefrología*, 221-248.
- Carles Genovés, C., Gallego Gomez, E., & Lopez Almaraz, E. (2016). Síndrome de Cushing. *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*, 5-19.
- Chen, X., Yao, T. Y., & Yu, T. Z. (2019). Role of viral infection in sudden hearing loss. *Journal of International Medical Research*, 2865-2872.
- Chera, A., & Tanca, A. (2022). Remdesivir: el primer tratamiento anti-COVID-19 para niños pequeños aprobado por la FDA. *Discoveries*.
- Chou, A. C., & Fitch, C. D. (1992). Heme polymerase: modulation by chloroquine treatment of a rodent malaria. *Life Sci*, 2073-2078.
- Clemente Herrera, A., Sánchez de la Torre, E. J., & Enríquez Contreras, M. J. (2020). Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. *Medicina interna de México*, 357-364.
- Daneshgaran, G., P. Dubin, D., & J. Gould, D. (2020). Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 12-26.
- Díaz, L. P., & Espino E, A. (2020). Manifestaciones gastrointestinales de pacientes infectados con el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2. *Gastroenterología Latinoamericana*, 35-38.
- Díaz Castrillón, J., & Toro Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Médica Colombiana*, 183-205.
- Drug summary MICROMEDEX. (23 de Marzo de 2023). *Hydroxychloroquine Sulfate*. Obtenido de MICROMEDEX: <https://www.ibm.com/mx-es/watson-health/about/micromedex>
- Elsayed, A., Darwish, S., Zewail, M., Mohammed, M., Saeed, H., & Rabea, H. (2021). Antibiotic misuse and compliance with infection control measures during COVID-19 pandemic in community pharmacies in Egypt. *International Journal of Clinical Practice*, 1-11.
- Fohner, A. E., Sparreboom, A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2017). PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 164-167.

- Forsythe, P., & Paterson, S. (2014). Ciclosporine 10 years on: indications and efficacy. *Veterinary Record*, 13-21.
- García , F., Melón, S., Navarro, D., Paño, J. R., & Galán , J. C. (2020). Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. *Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica* , 3-5.
- Gautret, P., Lagier , J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., . . . Raoutl , D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 3-9.
- Gérard , A., Romani, S., Fresse , A., Viard, D., Parassol , N., Granvullemin, A., . . . Drici , M. D. (2020). "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Thérapie*, 371-379.
- Gil , R., Bitar , P., Deza, C., Dreyse , J., Florenzano , M., Ibarra , C., . . . Undurraga, Á. (2021). CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Revista médica clínica las Condes*, 20-29.
- Gobierno de México. (2021). *Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México (consenso de personas expertas del sector salud)*. México: Gobierno de México.
- Gobierno de México. (2021). *Uso de medicamentos de eficacia no demostrada en pacientes coin COVID-19 atendidos en hospitales en la República Mexicana*. Ciudad de México: Secretaria de salud.
- Gobierno de México. (2022). *Guía clínica para el tratamiento de la COVID-2019 en México (consenso de personas expertas del sector salud)*. México: Gobierno de México.
- González Correa, L. G., Méndez Duran, A., Martínez Mejía, V., Gómez Fregoso, J., & Cruz Landino, M. (2021). La Enfermedad Renal y la Pandemia por el Coronavirus 2019 COVID-19. Una perspectiva Clínica. *Diálisis y trasplante*, 16-29.
- Hernández Cortez, E. (2016). Acetaminofén: el medicamento más usado en pediatría . *Anestesia en México* , 1-4.
- Huang, M., Li, M., Xiao, F., Pang, P., Liang, J., Tang, T., . . . You, Y. (2020). Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19 . *National Review Science*, 1428-1436.
- Hull, M. J., & Montaner, J. S. (2011). Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Annals of medicine*, 375-388.
- Jiménez Vargas, A., Trujillo Bracamontes, M. R., Rodríguez Mauricio, A. F., Franco Cendejas, R., & Martínez Wbaldo, M. d. (2022). HIPOACUSIA EN PACIENTES CON Y SIN COVID-19 ANTES Y DESPUÉS DE LA RECUPERACIÓN DE LOS CASOS POSITIVOS. *ORL* , 9-18.
- Jirjees, F., Ahmed, M., Sayyar, S., Amini, M., Al-Obaidi, H., & Aldeyab, M. (2022). Self-Medication with Antibiotics during COVID-19 in the Eastern Mediterranean Region Countries: A Review. *Antibiotics (Basel)*, 733-743.

- Kaneko, N., & Hsiao Hsuan, K. (2021). "Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19,". *CELLPRESS*, 143-157.
- Kmietowicz, Z. (2017). WHO downgrades oseltamivir on drugs list after. *The BMJ*, 357-358.
- Kyonen, M., Folatre, I., Lagos, X., & Vargas, S. (2015). Comparación de dos métodos de. *Revista Médica de Chile*, 880-886.
- León Delgado, J., Pareja Cruz, A., Aguilar Ramirez, P., Enriquez Valencia, Y., Quiroz Carrillo, C., & Valencia Ayala, E. (Abril de 2020). *SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes*. Obtenido de Scielo: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v20n2/1727-558X-hm-20-02-e1209.pdf>
- Maceo Sobrado, E., Elías Armas, K. S., Poll Fernández, A., & Paumier Galano, E. (2020). Bases teóricas sobre la infección por coronavirus en el sistema renal. *Revista información científica*, 274-283.
- Marazuela, M., Giustina, A., & Puig, M. D. (2021). Correction to: Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 495-507.
- Medina Espitia, Ó. L., Mendoza Beltrán, F., Anaya Almanza, A. M., & Molano Salazar, Ó. A. (2021). COVID-19 y metabolismo: una mirada más allá del sistema respiratorio y de la enfermedad trombótica. *Revista Colombiana de cardiología*, 366-373.
- Medrano, V., Verduguez Orellana, A., Martinez Oliva, B. G., Córdova, M., & Guzman Rivero, M. (2021). Sistema Inmune, Infección por SARS-CoV-2 y Desarrollo de COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*, 214-218.
- Molina Molina, M. (2020). Secuelas y consecuencias de la COVID-19. *Medicina respiratoria*, 71-77.
- Moreno Brea, M. (2005). Tolerabilidad de Aspirina. *Sociedad Española del dolor*, 357-372.
- Murillo Bonilla, L. M. (2020). 2020SARS-CoV-2 Como Factor de Riesgo Vascular. *Revista de medicina clínica*, 61-64.
- Naderi Azad, S., & Vender, R. (2020). Lessons From the First Wave of the Pandemic: Skin Features of COVID-19 can be Divided Into Inflammatory and Vascular Patterns. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 1-8.
- National Institutes of Health (NIH). (2023). Remdesivir. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 174-177.
- Navarro Quiroz, R., Atencio Ibarra, L., Herrera Usuga, J. C., Osório Ospina, L. M., Navarro Quiroz, K. F., Potes Rodríguez, Y. C., . . . Navarro Quiroz, E. (2021). Compromiso renal y digestivo en infecciones por COVID-19. *Revista Colombiana de nefrología*, 259-272.
- OLIMIANT. (2020). OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*, 1-28.
- Ospina, C., & Volcy, M. (2020). Approach to the patient with headache in times of COVID-19. *Acta Neurologica Colombiana*, 27-38.

- Pan American Health Organization . (2022). Molnupiravir for the Treatment of COVID-19. Information for Health Professionals. *Pan American Health Organization* , 1-12.
- Pastrian Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of odontostomatology*, 331-337.
- Perea Valle, P., Delgado Aguirre, C. J., Villafuerte Domínguez, B. G., & Del Río Navarro, B. E. (2022). Anafilaxia causada por vacunas. *Revista alegia México*, 1-14.
- Quintero Marzola , I. D., Galindo Velásquez , H. A., Rodríguez Blanco, J. D., Quintana Pájaro, L. J., Ramos Villegas , Y., & De Jesús Yepes , I. (2020). Evidencia de alteraciones gastrointestinales en COVID-19: manifestaciones y teorías en fisiopatología. *Revista Colombiana de Gastroenterología* , 248-252.
- Quintero Marzola, I. D., Rodríguez Blanco, J. D., Galindo Velásquez, H. A., Quintana Pájaro , L., Ramos Villegas , Y., & Yepes Barreto , I. D. (2020). Evidencia de alteraciones gastrointestinales en COVID-19: Manifestaciones y teorías en fisiopatología. *Revista Colombiana de Gastroenteorología*, 248-252.
- Ramírez Labrada , F., Plana Ramírez , A., Fernández Ramírez , D., & Ramírez Milán , O. (1999). La aspirina. El medicamento del siglo. *Archivo Médico de Camaguey*, 4-9.
- Recalcati. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 210-240.
- Rodríguez Guzmán , R., Céspedes Miranda, E. M., Suárez Castillo , N., Guzmán Díaz , P., & Dorta Contreras , A. J. (2021). Lesión endotelial, inmunología y neurotropismo en la fisiopatología de las complicaciones de los pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Investigaciones biomédicas* , 1-7.
- Rozado, J., Ayesta, A., Morís , C., & Pablo, A. (2020). Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Sociedad Española de Cardiología*, 2-8.
- Rufín Gómez , L. Á., Rufín Bergado, A. M., Martínez Morejón , A., & Vega Socorro , M. N. (2021). Desórdenes del metabolismo glucídico y síndrome metabólico en pacientes de COVID-19. *Revista Médica Electrónica*, 12-29.
- Sánchez Piedra, C. A. (2019). *PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO BIOBADASER ESTUDIO DE LA CAUSALIDAD*. Barcelona, España: BIOBADASER.
- Sánchez Toro, V., Vásquez Tirado, G. A., Meregildo Rodriguez, E. D., Segura Plasencia , N. M., Arbaiza Ávalos , Y. K., & Serna Alarcon , V. (2021). Síntomas gastrointestinales como manifestaciones extrapulmonares en pacientes con COVID-19. Una revisión narrativa. *Revista del cuerpo médico hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 398-403.
- Santa Cruz, R., Domeniconi, G., Videtta , W., Irrazábal , C., & Luna , C. (2022). Disnea en pacientes con COVID-19. *Respirar* , 41-45.

- Sanz Segura, P., Arguedas Lázaro, Y., Mostacero Tapia, S., Cabrera Chaves, T., & Sebastián Domingo, J. J. (2020). Afectación del aparato digestivo en la covid-19. Una revisión sobre el tema. *Gastroenterología y hepatología*, 464-471.
- Sanz, J. M., Gómez Lahoz, A., & Oliva, M. R. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine*, 1917-1931.
- Schwalb, A., Armyra, E., Méndez Aranda, M., & Ugarte Gil, C. (2022). COVID-19 in Latin America and the Caribbean: Two years of the pandemic. *Journal of Internal Medicine*, 2-19.
- Severo, O. (2020). Identifican cuatro tipos de cefaleas asociadas a la COVID-19. *Universidad Complutense de Madrid (Vicerrectorado de Investigación y Transferencia)*, 7-8.
- Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL). (2021). RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE PATOLOGÍA OTOLÓGICA EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19. *Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL)*, 5-11.
- Stromectol. (April de 2007). *FDA.gov*. Obtenido de Tablets Stromectol (Ivermectin): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf
- Subedi, S., Dangi, N. B., & Bhattari, A. (2021). Adverse Drug reactions of potential antiviral drugs under evaluation for the treatment of COVID-19: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Nigerian journal of PHARMACEUTICAL AND APPLIED SCIENCE RESEARCH*, 17-22.
- Sun, J., Deng, X., Chen, X., Huang, J., Huang, S., Li, Y., . . . He, G. (2020). Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 791-797.
- T. Campillo, J., Boussinesq, M., Bertout, S., Faillie, J. L., & B. Chesnais, C. (2021). Serious adverse reactions associated with ivermectin: A systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the World. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2-18.
- Tan, T., Khoo, B., G Mills, E., Phylactou, M., Pátel, B., C Eng, P., . . . Dhillon, W. S. (2020). Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *The lancet diabetes and Endocrinology*, 659-660.
- Tezcan, D., Gulcernal, S., Límon, M., Korez, M. K., & Yılmaz, S. (2022). Relationship Between Familial Mediterranean Fever and Other Rheumatic Diseases: Coincidence or Coexistence? *Turkish Journal of Internal Medicine*, 25-36.
- Torres González, J. V., Botero Bahamon, J. D., Celis Preciado, C. A., Fernández Sánchez, M. J., Villaquirán Torres, C., García Morales, O. M., . . . Bernudez, M. (2020). Fibrosis pulmonar en infección por SARS-CoV-2: ¿qué sabemos hasta ahora? ¿Qué podemos esperar? *Universidad Medica*, 40-62.
- Union Europea. (2022). NIRMATRELVIR y RITONAVIR para el tratamiento de la COVID-19 información para profesionales de la salud. *Organizacion panamericana de la salud*, 1-20.
- Uppsala Monitoring Centre. (s.f.). *VigiFlow Introduccion y características básicas*. WHO.

- Urzagas, R. (12 de agosto de 2021). FLAWED PREPRINT HIGHLIGHTS CHALLENGES OF COVID DRUG STUDIES. *Nature Limited*, págs. 173-174.
- Vásquez Tirado, G. A., Merelgildo Rodríguez, E. D., Segura Plasencia, N. M., Arbaiza Avalos, Y. K., Arbaiza Avalos, Y. K., Serna Alarcón, V., & Sánchez Toro, V. (2021). Síntomas gastrointestinales como manifestaciones extrapulmonares en pacientes con COVID-19. Una revisión narrativa. *REVISTA DEL CUERPO MÉDICO HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO, Chiclayo, Perú*, 398-403.
- Vega Fernández, J. A., Suclupe Campos, D. O., & Aguilar Gamboa, F. R. (2021). DAÑO NEUROLÓGICO EN INFECCIONES POR SARS-CoV-2. *Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma*, 387-398.
- Velazco, M. A., Jardines, L. J., Mercado, I., Castañeda, M. V., & Lino, A. L. (2021). COVID-19, pandemia y acúfeno. *Sociedad Chilena de Otorrinolaringología, Medicina y Cirugía de cabeza y Cuello.*, 577-583.
- Vera Ortiz, L. Y., & Peña Rodríguez, O. O. (2018). Estudio comparativo de reacciones adversas sospechosas con fármacos inhibidores de la bomba de protones reportados al programa mundial de farmacovigilancia de 1984 a 2017. *Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales*, 3-123.
- Vincent, M. J., Bergeron, E., Erickson, B. R., Rollin, P. E., & Ksiazek, T. G. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, 2-69.
- Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N. S., Leclerc, J., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*, 253-270.
- Wu, Z., & M, J. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*, 1239-1242.
- Yeun Ang, A. S., Jia, Y., Mohd Ali, N., Min Ang, L., & Azura, O. (2021). Incidence of adverse reaction of drugs used in COVID-19 management: a retrospective, observational study. *Journal of pharmaceutical policy and practice*, 18-84.
- Yin Lee, J., Yeun Ang, A. S., Mohd Ali, N., Min Ang, L., & Omar, A. (2021). Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. *Incidence of adverse reaction of drugs used in COVID-19 management: a retrospective, observational study*, 18-21.

17.- Anexos

Para facilitar la creación de gráficas de los números de reportes de RAM, se realizó una clasificación de los fármacos en función de su uso terapéutico.

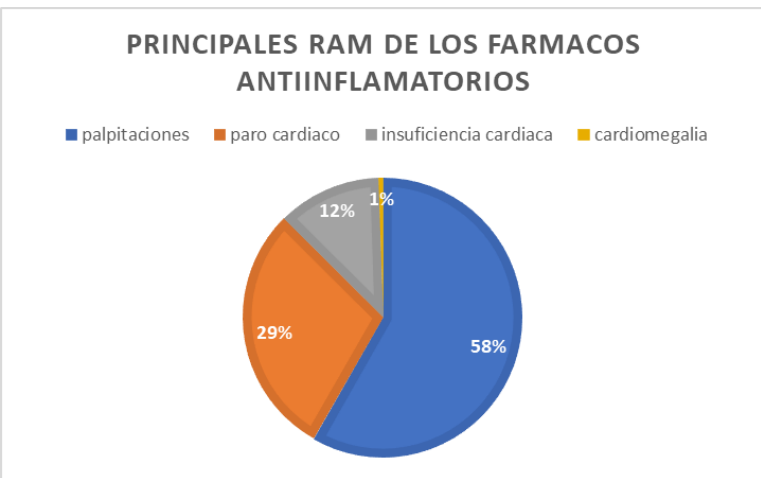
Tabla 23 Clasificación de los fármacos en función de su uso terapéutico

antiinflamatorios	acetaminofén
	ácido acetilsalicílico
	colchicina
	Hidroxicloroquina
inmunomodulador	baricitinib
	Ciclosporina
antivirales	oseltamivir
	ritonavir
	metformina
	ivermectina

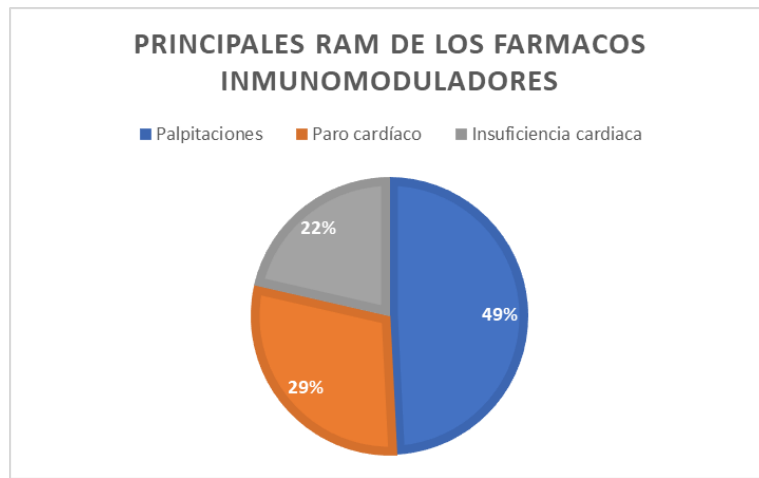
Para demostrar que las RAM se repiten en todos los fármacos, se crearon varias gráficas que mostraban las 3 RAM que más se repetían en los grupos de fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antivirales.

Tabla 24 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos cardiacos. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos.

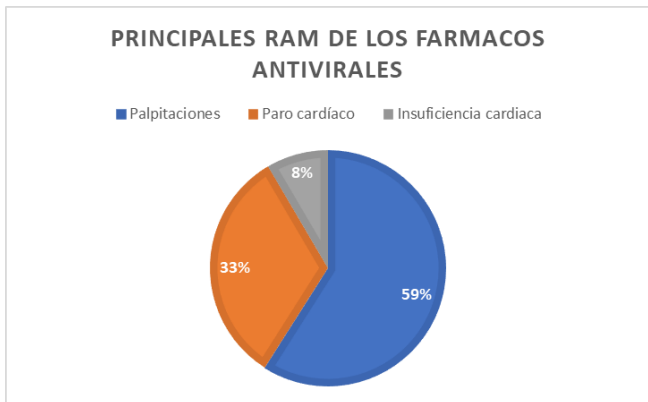
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales

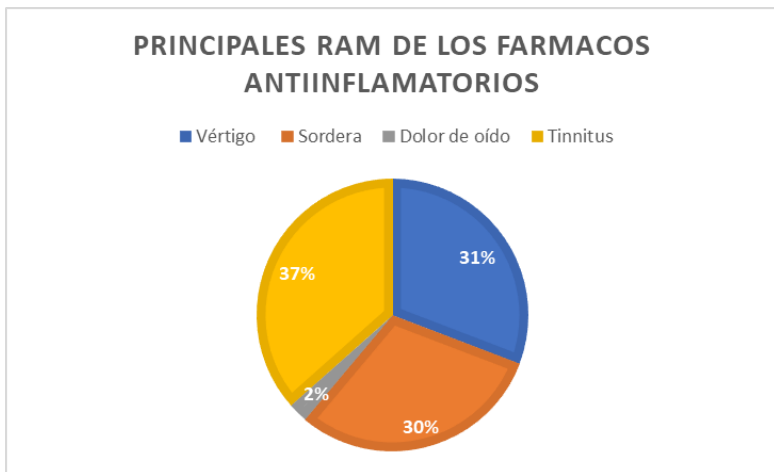


D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

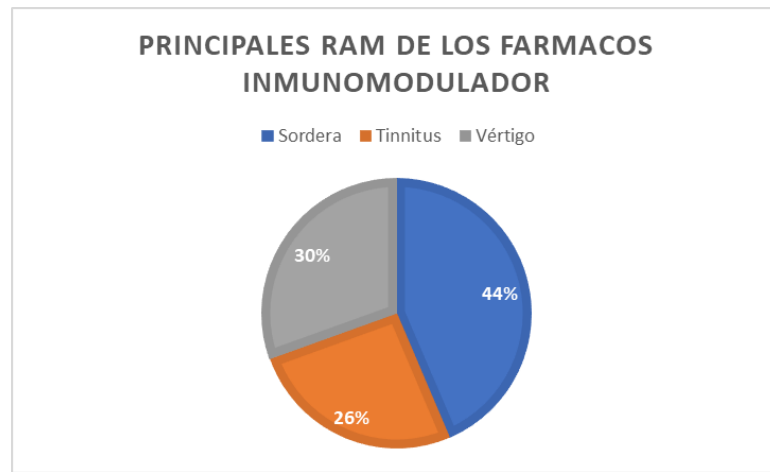
Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Palpitaciones	11
Paro cardíaco	11
Insuficiencia cardíaca	10

Tabla 25 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos del oído y del laberinto. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos

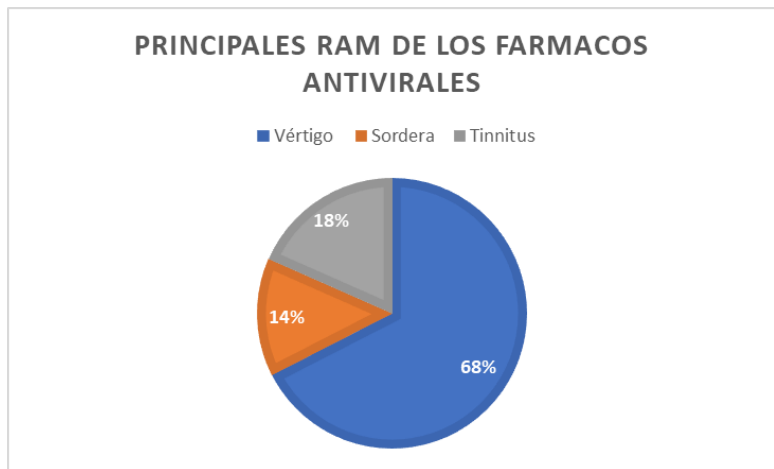
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales

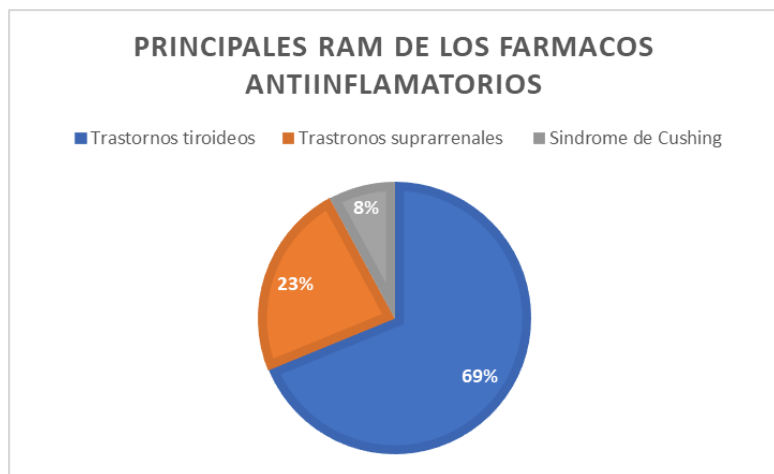


D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

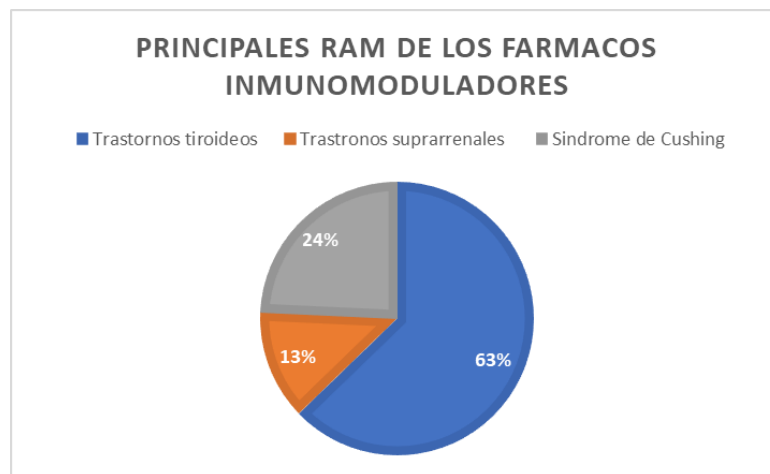
Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Vértigo	11
Sordera	10
Tinnitus	10

Tabla 26 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos endocrinos. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos

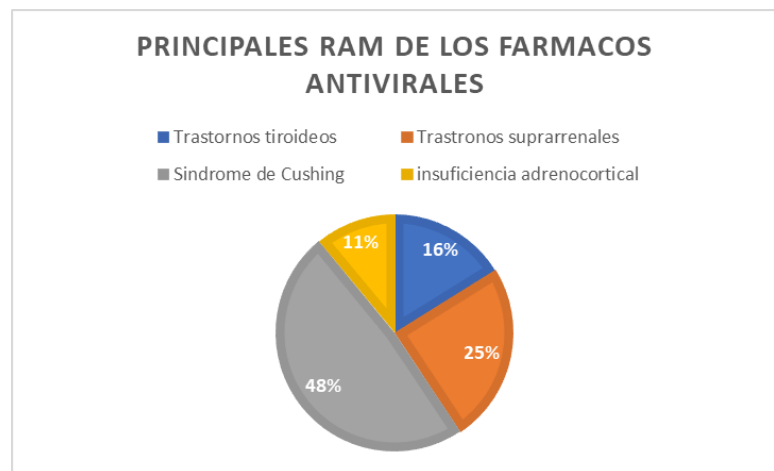
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales

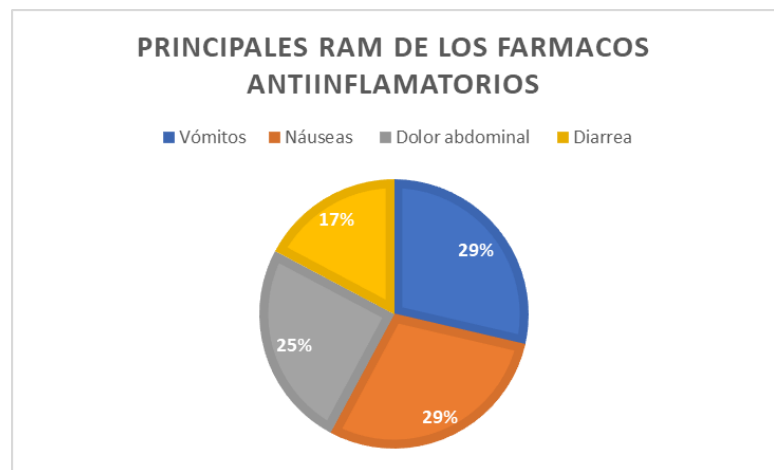


D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

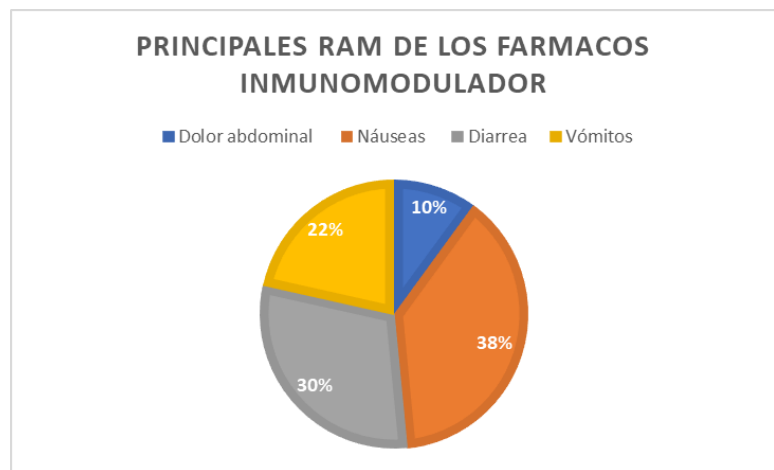
Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Trastornos tiroideos	10
Trastornos suprarrenales	11
Síndrome de Cushing	6

Tabla 27 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos gastrointestinales. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos

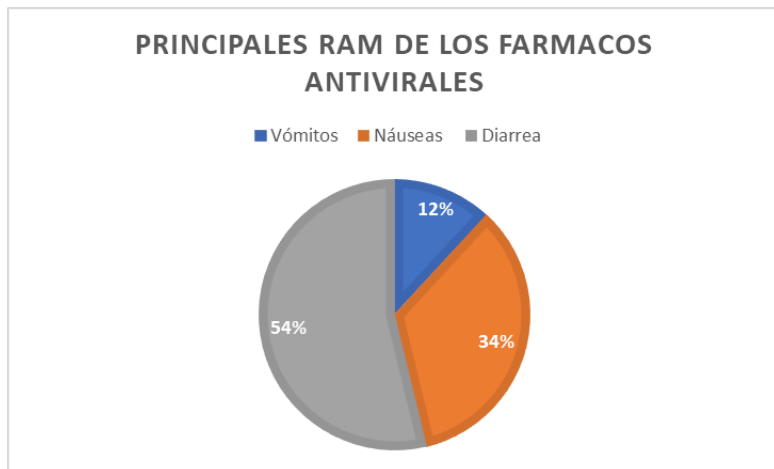
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales

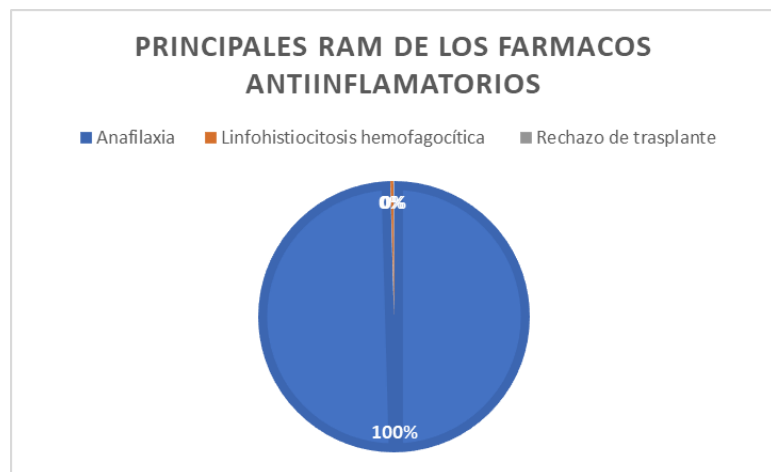


D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

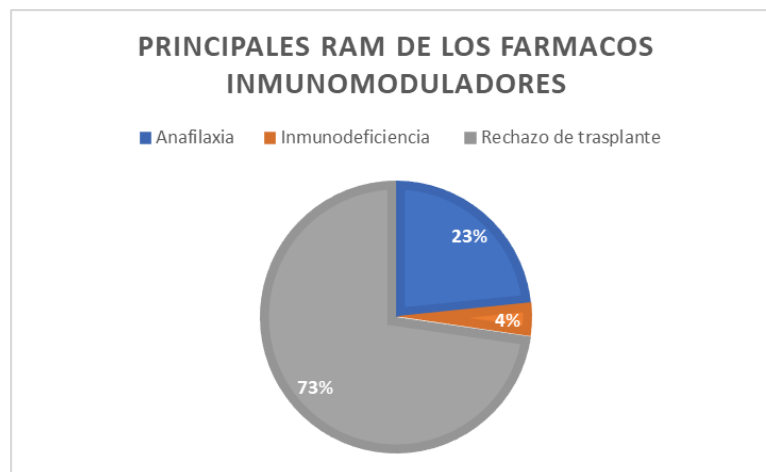
Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Vómitos	5
Náuseas	9
Diarrea	9

Tabla 28 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos del sistema inmunológico. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos

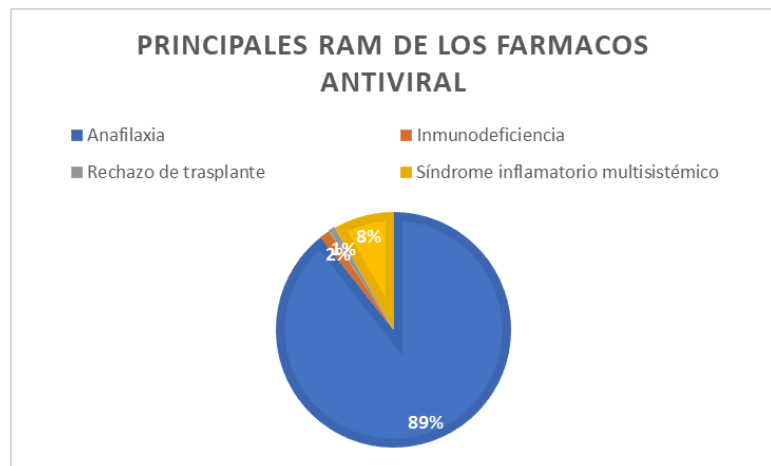
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales

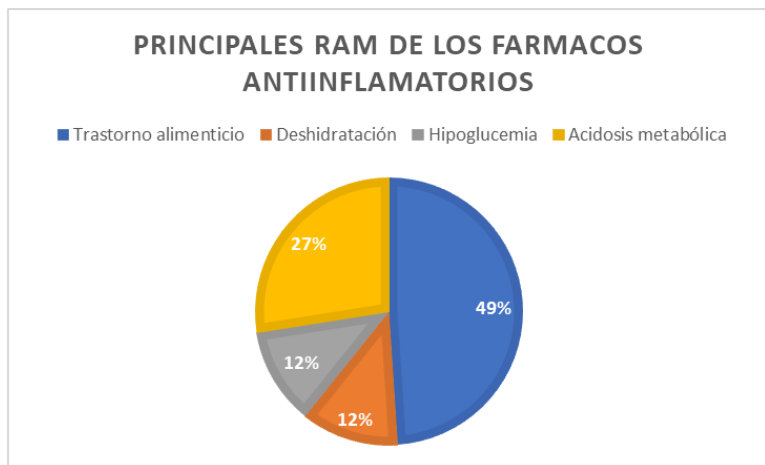


D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

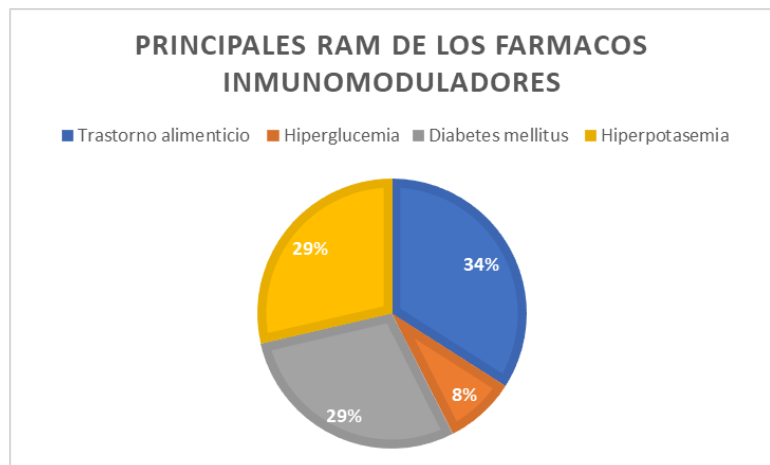
Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Anafilaxia	11
Rechazo de trasplante	9
Inmunodeficiencia	9

Tabla 29 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos del metabolismo y de la nutrición. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos

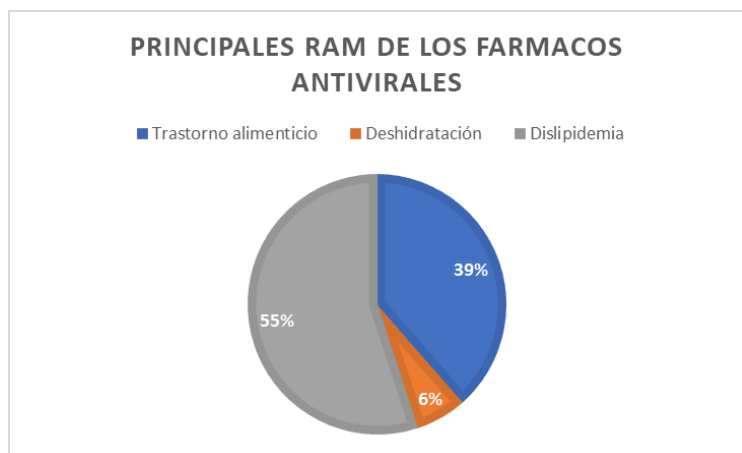
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales

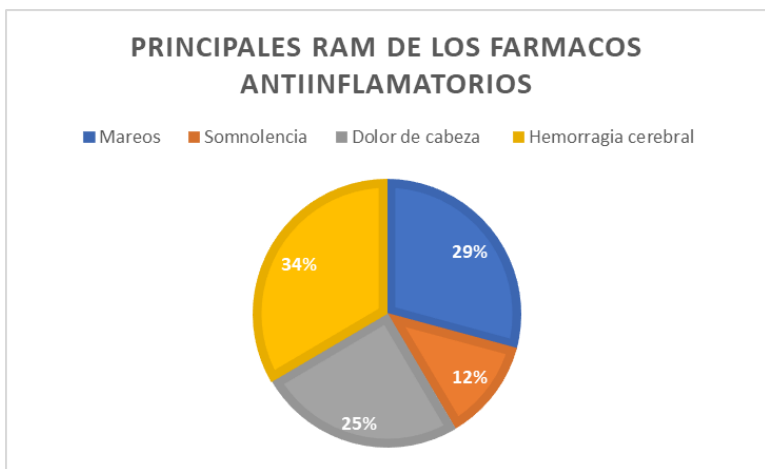


D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

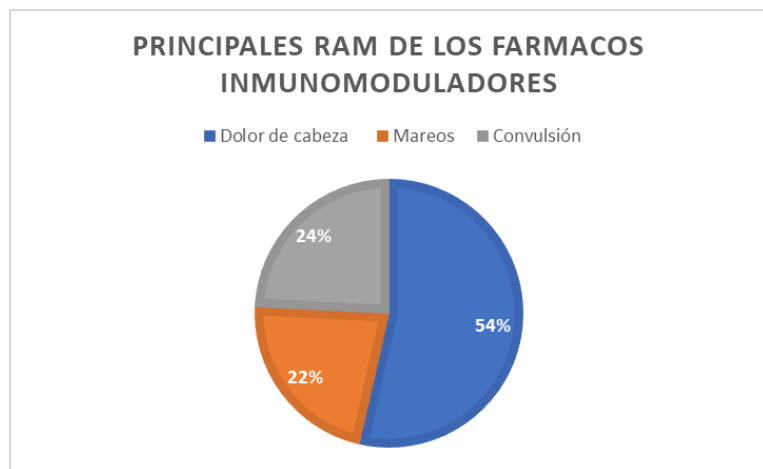
Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Trastorno alimenticio	10
Deshidratación	5
Hipoglucemia	3

Tabla 30 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos del sistema nervioso. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos.

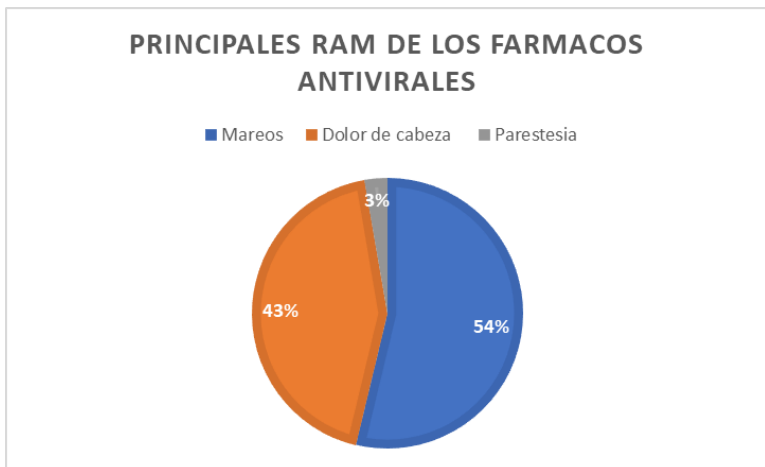
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales



D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Mareos	11
Somnolencia	3
Dolor de cabeza	11

Tabla 31 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos renales y urinarios. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos.

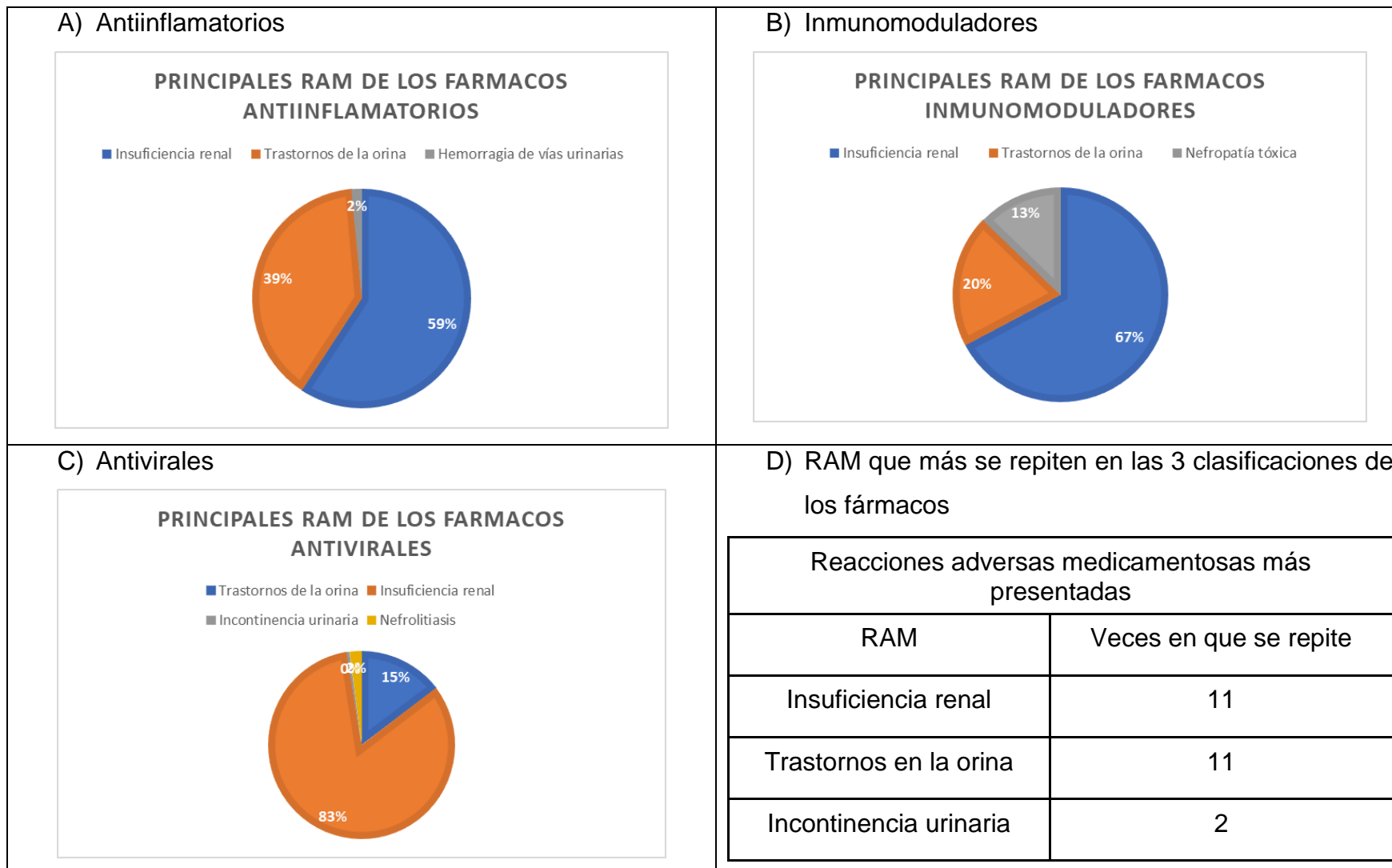
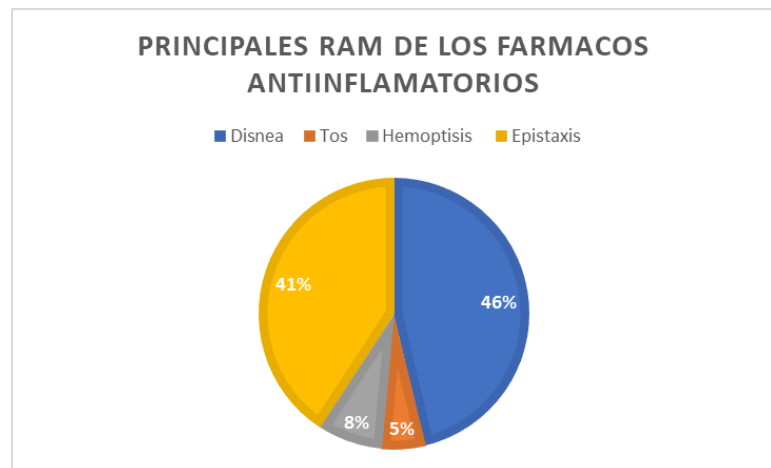
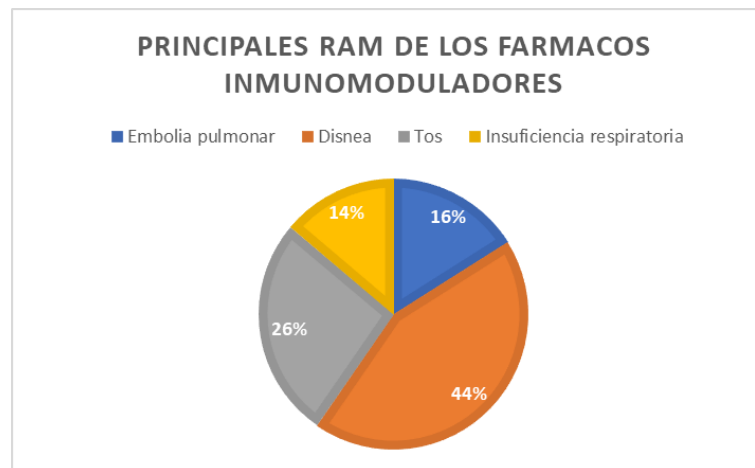


Tabla 32 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos.

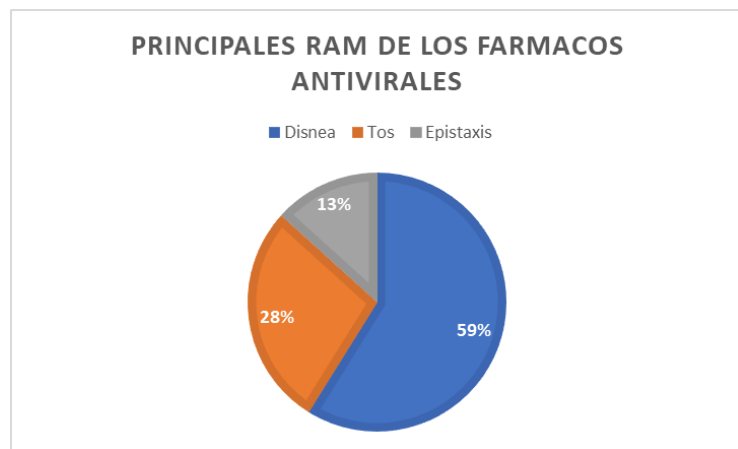
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales

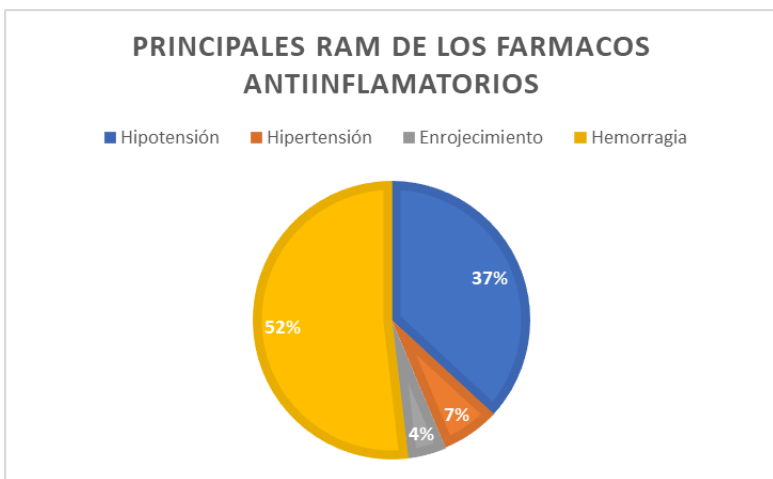


D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

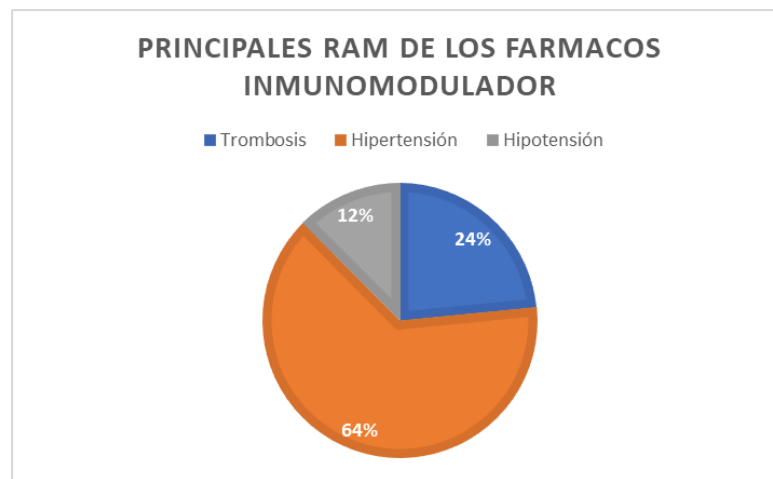
Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Disnea	11
Tos	10
Epistaxis	2

Tabla 33 Graficas y tabla del número de veces en que se repiten las RAM en las clasificaciones de los fármacos según su uso terapéutico en los trastornos vasculares. Graficas de porcentajes de RAM que más se repiten en los fármacos A) Antiinflamatorios B) Inmunomoduladores C) Antivirales y D) Tabla con los números de RAM más repetidos.

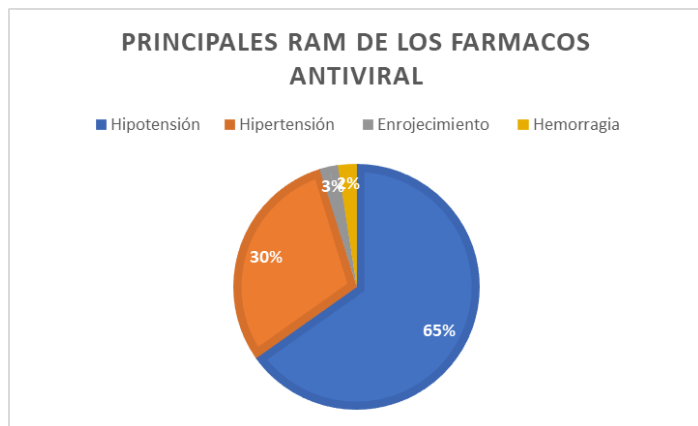
A) Antiinflamatorios



B) Inmunomoduladores



C) Antivirales



D) RAM que más se repiten en las 3 clasificaciones de los fármacos

Reacciones adversas medicamentosas más presentadas	
RAM	Veces en que se repite
Hipotensión	11
Hipertensión	8
Enrojecimiento	4