

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**EFICACIA DE COLCHICINA COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE COVID-19 SIN VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA
EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE JILOTEPEC, EN
UN PERIODO QUE COMPRENDE DEL 1 DE JULIO DEL 2020 AL 30 DE OCTUBRE DEL
2020**

HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN "DR. SALVADOR GÓNZALEZ HERREJÓN"

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
M.C. ITZEL YOSELIN SANCHEZ PEREZ**

**DIRECTOR DE TESIS
E. EN M.I. GERARDO MOSQUEDA MARTÍNEZ**

REVISORES:

Dra. Marisela Quezada Ruiz
Médico Especialista en
Salud Pública
Céd. Prof. 5777540

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

Dr. B. F. ...
14/11/20
14/11/20

21/12/20

RESUMEN

La colchicina tiene un excelente perfil de seguridad e inicio rápido de acción, por sus propiedades antiinflamatorias y anti proliferativas, y por su amplia disponibilidad, así como por los limitados efectos secundarios asociados a ella, ha contribuido a que varios ensayos clínicos se realicen en la actualidad con el objetivo de evaluar su utilidad en el contexto de atender a los pacientes de COVID-19.

Objetivo: Determinar la eficacia de la colchicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec.

Material y Métodos: Estudio tipo ensayo clínico experimental prospectivo longitudinal controlado aleatorizado ciego simple, n= 40 pacientes estudiados, asignados aleatoriamente en dos grupos uno que recibió tratamiento habitual + colchicina (n=21) y el que recibió el tratamiento habitual (n=19), se tuvieron 2 altas voluntarias de pacientes sin registro de evolución a su egreso. La prescripción fue dexametasona 6 mg intravenoso cada 24 horas por 10 días. La dosis de colchicina constaba de una carga de 1 mg. Posteriormente mantenimiento de 0.5 mg de colchicina 60 minutos después si no se observaron efectos gastrointestinales adversos por un tiempo de 5 días.

Resultados: En los 40 pacientes, se observó una mediana de 50 años de edad; 23 pacientes del sexo masculino (57.5%). Al analizar la relación de la *Eficacia*, con la variable *tratamiento (TX)* y el *tiempo de estancia hospitalaria*, se obtiene una HR = 2.608 (IC95%: 2.287 – 179.87). Indicando que el tratamiento con colchicina, tendrá un 72% más de probabilidad de que la Eficacia se encuentre por arriba de 81.1% en el siguiente intervalo temporal.

Conclusión: La eficacia del uso de colchicina vs COVID-19 se basa en que, al suministrarla, el riesgo de que el paciente tenga una estancia mayor a 10 días es de 81.42% menor que si no lo recibiera (IC95%: 0.001-0.997); es decir es un factor protector contra estancias hospitalarias largas. La probabilidad de que los hombres se beneficien de la disminución del riesgo de una estancia hospitalaria larga es de 79.82%; en tanto que, la probabilidad de que los beneficiados sean los grupos etarios más jóvenes es de 81.83%.

Palabras clave: tratamiento accesible, COVID-19, tratamiento seguro, colchicina, eficacia del tratamiento.

Abstract

Colchicine's safety profile and rapid action are well known. So do, its anti-inflammatory and anti-proliferative properties, its wide availability. Due to the limited side effects associated with it, several clinical trials held with the objective of evaluating its usefulness in the context of caring for COVID-19 patients.

Objective: To determine colchicine's efficacy to treat hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection without invasive mechanical ventilation, at General Hospital of Jilotepec, from July 1 to October 30, 2020.

Material and Methods: Single blind randomized controlled longitudinal prospective experimental clinical trial type study, n = 40 patients studied, randomly assigned into two groups, one receiving the usual treatment + colchicine (n = 21) and control group, received the usual treatment (n = 19). Two patients left without record of evolution. Treatment prescription consisted of dexamethasone 6 mg iv every 24 hours for 10 days. The colchicine dose consisted of a 1 mg load. Subsequently, maintenance of 0.5 mg of colchicine 60 minutes later if no adverse gastrointestinal effects observed for a period of 5 days.

Results: A median age of 50 years among patients was observed; 23 male patients (57.5%) and 17 women (42.5%). When analyzing Efficacy, treatment variable (TX) & the length of hospital stay, it is obtained an HR = 2.608 (95% CI: 2.287 – 179.87). Indicating colchicine treatment patients to have a 72% more probability that efficacy could be above 81.1% in the next time interval observed.

Conclusion: Efficacy of colchicine use vs COVID-19 is based on the fact that, when supplying it, the risk of the patient having a stay longer than 10 days is 81.42% lower (95% CI: 0.001-0.997). It is a protective factor against long hospital stays. Probability of men benefiting from the decreased risk of a long hospital stay is 79.82%; whereas, the probability that the beneficiaries are the youngest age groups is 81.83%.

Key words: accessible treatment, COVID-19, safe treatment, colchicine, treatment efficacy.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
3. JUSTIFICACIONES	32
4. HIPÓTESIS.....	33
5. OBJETIVOS	34
5.1. Objetivo General	34
5.2. Objetivos específicos.....	34
5.3. Objetivo secundario:	35
6. MÉTODO	35
7. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	40
8. RESULTADOS	41
9. DISCUSIÓN	59
10. CONCLUSIONES.....	62
11. RECOMENDACIONES.....	63
12. BIBLIOGRAFIA.....	64
13. ANEXOS	69

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Epidemiología

Los primeros coronavirus humanos (HCoV) se describieron en la década de 1960 y se denominaron HCoV-229E y HCoV-OC43. Actualmente se conocen 4 coronavirus humanos endémicos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) que circulan en todo el mundo. En la población humana, son causantes de enfermedades relativamente leves del tracto respiratorio superior e inferior. Sin embargo, esta situación cambió por completo con la aparición del SARS-CoV que ocasionó graves enfermedades respiratorias humanas en China en 2002-2003, con una tasa de letalidad del 9.5%. Aproximadamente, ocho mil personas se vieron afectadas por la enfermedad en ese momento. Si bien no se han reportado infecciones humanas con el virus del SARS original desde el 2004.

En el 2012 surgió otro CoV peligroso para los humanos: el MERS-CoV fue aislado por primera vez de un paciente que fue hospitalizado con neumonía aguda en Arabia Saudita. Para 2019, se han reportado alrededor de 2500 infecciones por MERS-CoV en humanos, con una tasa de letalidad de alrededor del 30% (1)

El 31 de diciembre de 2019, la Autoridad Sanitaria de China alertó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei en el centro de China. Los casos se habían informado desde el 8 de diciembre de 2019, y muchos pacientes trabajaban o vivían en el mercado mayorista local de mariscos de Huanan, aunque otros casos tempranos no tenían exposición a este mercado.

El 7 de enero, se identificó un nuevo coronavirus, originalmente abreviado como 2019-nCoV por la OMS, a partir de una muestra de frotis de garganta de un paciente. Este patógeno fue rebautizado posteriormente como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad fue nombrada: enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por la OMS.

Al 30 de enero, se habían notificado 7,736 casos confirmados y 12,167 sospechosos en China y se habían detectado 82 casos confirmados en otros 18 países. Ese

mismo día, la OMS declaró el brote de SARS-CoV-2 como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII).(2)

1.1.1. Definición operacional

Como consecuencia de lo anterior, en México se estableció como caso sospechoso de COVID-19 a personas de cualquier edad que presentaran en los últimos 7 días al menos 2 de las siguientes manifestaciones: Tos, fiebre o cefalea. Acompañado de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: dificultad para respirar, mialgias, artralgias, odinofagia, conjuntivitis, dolor de pecho.

Los caso confirmados incluían persona que cumplían con la definición operacional de caso sospechoso y que además tenían una prueba con confirmación por laboratorio en la red nacional de laboratorios de salud pública reconocidos por el InDRE (Instituto de diagnóstico y referencia epidemiológica).(3)

1.1.2. Clasificación de la enfermedad

En general, se han descrito 5 estadios de severidad de la enfermedad que incluyen: pacientes asintomáticos, con enfermedad leve, moderada, grave y crítica, que se basan en los hallazgos clínicos, estudios de laboratorio y de gabinete.

Se ha determinado estados asintomáticos a aquellos pacientes portadores del virus pero que no manifiestan ningún signo o síntoma. La enfermedad leve, incluye a los pacientes sintomáticos, que cumplen definición operacional de caso de COVID-19, pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia, solo presentan síntomas de vías respiratorias superiores en la radiografía con algunas pequeñas áreas focales de incremento de la opacidad, asociadas a patrón reticular(4), ventana de parénquima pulmonar, parches de vidrio deslustrado de distribución difusa (5). Enfermedad moderada, la que presentan aquellos pacientes que desarrollan neumonía, es decir fiebre, tos, disnea y taquipnea, pero sin signos de neumonía grave, en particular saturación mayor o igual al 90% al aire ambiente, sin insuficiencia respiratoria aguda ni respuesta inflamatoria.(4) En la radiografía se observan áreas de incremento de la opacidad en las regiones subpleurales, así como “parches” de consolidación de

distribución multisegmentaria asociadas patrón reticular. Ventana de parénquima pulmonar con vidrio deslustrado de distribución subpleural asociado a engrosamiento de septos inter e intralobulillares. (5) Enfermedad severa o grave, incluye aquellos pacientes con signos clínicos de neumonía más algún dato de alarma incluyendo más de 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave o saturación menor al 90% al aire ambiente; con alteraciones de laboratorio tales como Dímero D mayor de 1000, CPK 2 veces por encima del valor de referencia, PCR mayor de 1000 mg/L, LDH mayor de 45 UI, cuenta de linfocitos menor de 800. En la radiografía se pueden apreciar áreas extensas de incremento de la opacidad y consolidaciones francas del espacio aéreo, la afectación es bilateral y predomina en lóbulos inferiores. En la ventana de parénquima con áreas extensas de vidrio deslustrado con engrosamiento de septos interlobulillares, lo cual le confiere un aspecto de empedrado o “crazy paving”, también existen áreas focales de consolidación del espacio aéreo, los hallazgos predominan en lóbulos inferiores, ausencia de derrame pleural. (5) Se considera enfermedad crítica, a los pacientes que cursan con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, con criterios de intubación y ventilación invasiva, sepsis, choque séptico o falla multiorgánica. (4)

Afortunadamente la mayoría de los casos de COVID-19 hasta en un 81% se consideraron como enfermedad leve o moderada en adultos. En lo casos reportados como críticos, la mortalidad podría llegar hasta el 50% en adultos.(6)

1.1.3. SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (HCoV) se han considerado patógenos intrascendentes durante mucho tiempo, sin embargo, en las últimas 2 décadas, surgieron de reservorios animales 2 HCoV altamente patógenos, tales como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), que resultó en la pandemia de SARS- CoV 2002-2003 en Foshan, China. Y, el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS- CoV), causando epidemias alrededor del mundo con morbilidad y mortalidad alarmantes. (7)

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), fue identificada a principios de enero de 2020 como la causa de una epidemia de neumonía que afectaba a la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, desde donde se extendió rápidamente por China causando la muerte de miles de personas. Y, al extenderse, llegó a prácticamente todos los continentes y el número de nuevos casos confirmados actualmente aumenta cada día.(8)

Los casos de COVID-19 estaban directamente relacionados con un mercado de animales en Wuhan, China. Las primeras investigaciones sugirieron que el origen del SARSCoV-2 podría encontrarse en los murciélagos, ya que algunos estudios entre ellos Zhou y col. demostraron que el SARS CoV-2 poseía un 96% de identidad de nucleótidos con dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos recolectados en el 2018 al este de China (bat-SL- CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) y que era genéticamente distinto de SARS-CoV (con aproximadamente un 79% de similitud) y MERS-CoV.(6) Además, otros estudios recientes mostraron que fueron los pangolines y las serpientes en ese mercado de animales salvajes los que probablemente constituyeron a los hospedadores intermedios del SARS-CoV-2.(9)

1.1.3.1. PERIODO DE INCUBACIÓN

Se define como la exposición inicial y el inicio de los síntomas de la enfermedad. Determinando el período de incubación de COVID-19 en 5.2 días (IC del 95%, 4,1 a 12.5 días).(6) En contraste con otro estudio, en el que se realizó un análisis filodinámico basado en 52 secuencias genómicas de cepas de SARS-CoV-2 muestreadas en diferentes países y que determinó que el período medio de incubación fue de alrededor de 6.4 días (rangos de 0 a 24 días). (9)

1.1.3.2. TRANSMISIÓN

El periodo de transmisión definido como el tiempo en que las personas infectadas con SARS CoV-2 pueden ser contagiosas, se ha demostrado en un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo de 191 pacientes adultos, que la duración media

de la diseminación viral fue de 20 días y la duración más larga observada de la diseminación viral en los supervivientes fue de 37 días.(6)

La vía de transmisión de persona a persona se consideró como el modo de transmisión principal relacionada con la exposición cara a cara entrando en contacto con la saliva expulsada al hablar, toser o estornudar. De acuerdo con la sexta versión de la guía para el diagnóstico y los tratamientos para COVID-19 emitida por la Comisión Nacional de Salud de China, el SARS-CoV-2 se agregaron otras formas de contacto tales como: contacto con heces y aerosoles (pequeñas gotas que permanecen suspendidas en el aire).(10)

Al igual que el SARS y el MERS, la transmisión nosocomial fue un problema grave para COVID-19. Un estudio retrospectivo reciente indicó que un total de 1,716 trabajadores de la salud estaban infectados, lo que representa el 3.84% del total de casos. Las infecciones nosocomiales agobiaron en gran medida el sistema de salud e impidieron que las personas con infección temprana recibieran asistencia médica inmediata, lo que resultó en una alta tasa de letalidad en Wuhan. Solo en Wuhan, 1,080 trabajadores de la salud fueron infectados, a cambio, la tasa de letalidad de Wuhan es la más alta. (11)

Muchos procedimientos médicos para pacientes críticos se consideran factores de alto riesgo de transmisión nosocomial, como intubación, reanimación, ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo, broncoscopía, aspiración de secreciones y transporte del paciente. (12) Inesperadamente, una gran parte de las transmisiones nosocomiales ocurrieron a través de contactos entre médicos y visitantes con síntomas leves o sin COVID-19 en la fase temprana de este brote. Del mismo modo, la transmisión presintomática se produjo a través de reuniones familiares y sociales.(13)

En cuanto a otras vías de transmisión menos comunes, se encuentran los fómites, de acuerdo con un estudio, el SARS-CoV-2 fue más estable en plástico y acero inoxidable que en cobre y cartón, y se detectó un virus viable hasta 72 horas después de la inoculación en superficies de estos materiales. (21)

1.1.3.3. POBLACIÓN DE RIESGO

La incidencia de la infección por SARS-CoV-2 se observa con mayor frecuencia en pacientes varones adultos con una edad mediana de entre 34 y 59 años. Es más propenso a infectar a personas con comorbilidades crónicas como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes. La mayor proporción de casos graves ocurre en adultos ≥ 60 años y en aquellos con ciertas afecciones subyacentes. Los resultados adversos de COVID-19 se asociaron con comorbilidades, incluyendo hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar.(2)

En los niños y los adultos jóvenes, las tasas de infección fueron muy bajas y variaron entre 0.8% y 4.0%. Sin embargo, la tasa de infección asintomática es bastante alta en estas edades.(6)

1.1.3.4. LETALIDAD

La tasa de letalidad que se define como la proporción de personas fallecidas tomando en cuenta la población afectada por la misma enfermedad en un periodo y área determinados, lo que resulta un indicador de virulencia o de la gravedad de una enfermedad. Según el informe de situación de la OMS al 13 de abril de 2020, se estimó que la tasa global de letalidad fue de 6.3. No obstante, también se observó una diferencia notable en las tasas calculadas por países. Se señaló que esta tasa es extremadamente más alta en los países con poblaciones de mayor edad.(6)

1.1.3.5. MORTALIDAD

El aumento de la mortalidad con la edad avanzada es ahora un hecho bien conocido. También es bien sabido que el éxito en la prevención de COVID-19 entre estos grupos de edad determina directamente la tasa de mortalidad en los países. Los primeros informes chinos demostraron que la tasa de mortalidad (número de personas fallecidas por una misma enfermedad tomando como referencia la población total) podría ser 3 veces mayor en los pacientes mayores, especialmente en los mayores de 80 años. En un estudio italiano, la mortalidad en

la UCI fue del 26%, mientras que fue del 36% después de los 65 años. La progresión de la enfermedad puede ser rápida y el tiempo medio de supervivencia puede ser tan corto como 5 días en pacientes de edad avanzada. (6)

1.2. Epidemiología de México

El primer caso o caso índice de COVID-19 en México, se detectó el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México. Se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y tenía síntomas leves. El 28 de febrero se confirmaron dos casos más: un italiano de 35 años, residente de la Ciudad de México, y un ciudadano mexicano del estado de Hidalgo que se encontraba en el estado de Sinaloa. Los dos habían viajado recientemente a Italia. El cuarto caso se confirmó el 29 de febrero de 2020: una joven del estado de Coahuila que había viajado en fechas recientes a Milán (Italia). El 1 de marzo, una joven que estudiaba en Italia fue confirmada en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, alcanzándose los cinco casos. El 6 de marzo se confirmó el sexto caso en el Estado de México: un hombre de 71 años que viajó a Italia. El séptimo caso, confirmado el 7 de marzo, era un hombre de 46 años de la Ciudad de México. El 11 de marzo, el mismo día que la OMS clasificó a la COVID-19 como pandemia, se informaron de cuatro nuevos casos: dos en la Ciudad de México y uno más en Querétaro, todos ellos pacientes que habían regresado de un viaje a España y cuyas edades oscilaban entre 30 y 41 años. En esa fecha se tenía el reporte de once casos en México. El 14 de marzo de 2020, la Secretaría de Educación Pública (SEP) adelantó el período de vacaciones de Semana Santa, extendiéndolo a un mes, del 23 de marzo al 20 de abril en todas las instituciones educativas de todo el país. El 18 de marzo se reportaron 118 casos confirmados de COVID-19, ese mismo día, la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19 en México. El 21 de abril del 2020 se tenía evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional, con más de mil casos.(14)

Los datos del sitio web oficial del Ministerio de Salud en México reportados del 27 de febrero y el 30 del mes de abril de 2020, identificaron los casos confirmados por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real, y se

analizaron los datos epidemiológicos, demográficos y clínicos. En México, la mayoría de los casos de COVID-19, se ubicaron en la Ciudad de México. La edad media de los pacientes fue de 46 años. De los 12,656 casos confirmados, la mayoría tenían entre 30 y 59 años (65.85%); presentándose una mayor tasa de incidencia en hombres (58.18%) que en mujeres (41.82%). Los pacientes que murieron tenían una o más comorbilidades, principalmente hipertensión (45.53%), diabetes (39.39%) y obesidad (30.4%). (15)

1.3. Agente Etiológico

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario envuelto en sentido positivo, pertenece al género de beta-coronavirus de la familia *coronaviridae*. Comparte una identidad genética del 88% con dos coronavirus similares al SARS derivados del murciélago, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, lo cual apunta hacia un origen zoonótico común, es decir, los murciélagos. El material genético del SARS-CoV-2 tiene aproximadamente el 79% y el 50% de identidad de secuencia con el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, respectivamente. (16)

Los coronavirus (CoV) son el grupo más grande de virus que pertenecen al orden *Nidovirales*, incluyendo a las familias *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Mesoniviridae* y *Roniviridae*. Las *Coronavirinae* comprenden una de las dos subfamilias de la familia *Coronaviridae*, y la otra son las *Torovirinae*. Las *Coronavirinae* se subdividen en cuatro géneros, alfa, beta, gamma y delta. Todos contienen genomas muy grandes para virus de ARN, algunos tienen los genomas de ARN más grandes, de hasta 33.5 kilobase (kb). (1)

El virus COVID-19 es un nuevo miembro del género beta coronavirus y está estrechamente relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo. En comparación con el SARS-CoV y el MERS-CoV, el virus COVID-19 exhibe una transmisión más rápida de persona a persona.(17)

La organización del genoma del coronavirus es 5'-líder-UTR-replicasa-S -E -M -N-3 'UTR-cola de poli (A) con genes accesorios intercalados dentro los genes estructurales en el extremo 3 'del genoma.(1)

Los viriones de coronavirus son esféricos con diámetros de aproximadamente 125 nm. La característica más destacada de los coronavirus son las proyecciones de espiga en forma de maza que emanan de la superficie del virión. Estos picos son una característica definitoria del virión y les dan la apariencia de una corona solar, lo que provoca el nombre de coronavirus. Dentro de la envoltura del virión está la nucleocápside. Los coronavirus tienen nucleocápsides helicoidalmente simétricas, lo cual es poco común entre los virus de ARN de sentido positivo, pero mucho más común para los virus de ARN de sentido negativo.

Las partículas de coronavirus contienen cuatro proteínas estructurales principales. Estas son las proteínas de pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), las que están codificadas dentro del extremo 3 'del genoma viral.

La glucoproteína S es una proteína de fusión de clase I encargada de la unión al receptor del huésped. La proteína M es la proteína estructural más abundante en el virión, es una proteína pequeña (~25-30 kDa) con tres dominios transmembrana y se cree que le da forma al virión. La proteína E (~ 8–12 kDa) se encuentra en pequeñas cantidades dentro del virión facilita el ensamblaje y la liberación del virus, pero también tiene otras funciones. No es necesaria para la replicación viral pero sí para la patogénesis. La proteína N constituye la única proteína presente en la nucleocápside. Está compuesto por dos dominios separados, un dominio N-terminal (NTD) y un dominio C-terminal (CTD), ambos capaces de unirse al ARN in vitro, ayudan a unir el genoma viral al complejo replicasa-transcriptasa (RTC) y, posteriormente, a empaquetar el genoma encapsulado en partículas virales.(18)

1.4. Ciclo de vida

Se propaga principalmente con el contacto directo a través de gotas de saliva o secreción del tracto respiratorio, cuando una persona infectada tose o estornuda. Ingresa a las células epiteliales respiratorias al unirse a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) a través de la proteína S; ACE-2 es también un receptor para SARS-CoV-1. La entrada celular es facilitada por la escisión proteolítica de ACE-2 por la serina proteasa-2 transmembrana. La afinidad de SARS-CoV-2 por ACE-2 es aproximadamente 10-20 veces mayor que SARS-CoV-1, lo que podría explicar que una mayor infectividad de SARS-CoV-2. ACE-2 se encuentra en las membranas apicales del epitelio de la mucosa nasal, oral, nasofaríngea y orofaríngea, epitelio alveolar, células endoteliales de vasos sanguíneos y corazón, túbulos renales y enterocitos en el intestino delgado.

Los coronavirus (CoV) emplean una maquinaria de múltiples subunidades para la replicación y la transcripción. Un conjunto de proteínas no estructurales (nsps) producidas como productos de escisión de las poliproteínas virales ORF1a y ORF1ab se ensambla para facilitar la replicación y transcripción viral. Un componente clave, el ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), también conocida como nsp12, cataliza la síntesis de ARN viral y, por lo tanto, juega un papel central en el ciclo de replicación y transcripción del virus COVID-19, posiblemente con la ayuda de nsp7 y nsp8 como cofactores. (17)

1.5. Patogenia

La patogenia de COVID-19 es en gran medida desconocida. La infección viral es citopática para las células epiteliales de las vías respiratorias humanas y las células alveolares. La infección viral de los neumocitos, da lugar a una respuesta inflamatoria local y promueve la liberación de citocinas, incluido el factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6. Así como numerosas quimiocinas que sirven para reclutar leucocitos circulantes. En las formas graves de COVID-19, la cascada

inflamatoria resultante puede conducir a una tormenta de citocinas, como se observó en un estudio reciente que documentó niveles elevados de citocinas en suero, incluidos IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) y TNF- α . Se cree que la tormenta de citoquinas es un factor que impulsa el SDRA (Síndrome de distrés respiratorio agudo) y la insuficiencia multiorgánica.(12)

La linfopenia periférica se observa comúnmente, especialmente en asociación con la forma más grave de COVID-19. Esta observación puede reflejar la compartimentación funcional debido al reclutamiento aparente de estas células en el tejido pulmonar infectado por virus en lugar de la supresión mediada por el virus. A pesar de las reducciones en el número total, existe claramente una mayor proporción de células T HLA-DR + CD38 + activadas en la sangre periférica. Del mismo modo, hay un aumento en la fracción de células CCR4 + CCR6 + Th17, un subgrupo de células T CD4 + con funciones citotóxicas similares a las caracterizadas por las células T CD8 +. Como tal, estos datos primarios sugieren un papel crítico para las células T en la modulación de la respuesta inflamatoria pulmonar relacionada con COVID-19. (21)

1.1.1 Patología de la lesión pulmonar

Se investigaron las características patológicas de biopsias post mortem de un paciente que murió por síndrome respiratorio agudo severo secundario a COVID-19. Las características patológicas se parecen mucho a las observadas en el SARS y la infección por coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS). Se tomaron muestras de biopsia del tejido pulmonar, hepático y cardíaco. El examen histológico mostró daño alveolar difuso bilateral con exudados de fibromixoides celulares. El pulmón derecho mostró descamación evidente de neumocitos y formación de membrana hialina, lo que indica el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El tejido pulmonar izquierdo mostró edema pulmonar con formación de membrana hialina, sugestiva de SDRA en fase temprana. Se observaron infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales, dominados por linfocitos, en ambos pulmones. Se identificaron células sincitiales multinucleadas

con neumocitos agrandados atípicos caracterizados por núcleos grandes, citoplasma granular anfofílico y nucléolos prominentes en los espacios intraalveolares, que muestran cambios similares a los citopáticos virales. No se identificaron inclusiones virales intranucleares o intracitoplasmáticas evidentes.(22)

1.1.2 Interacciones normales entre el sistema inmunológico innato y los virus.

En el contexto del sistema inmunitario innato normal, los macrófagos, los monocitos, las células dendríticas y los neutrófilos expresan una variedad de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que se expresan por agentes infecciosos. Entre los PRR, la familia de receptores tipo toll (TLR) unidos a la membrana reconoce principalmente los PAMP en el medio extracelular y, en menor medida, en el intracelular. Lo que conduce a la expresión de factores de transcripción inductores de citocinas proinflamatorias, como NF- κ B, así como a activar factores reguladores de interferón que median la respuesta antiviral dependiente de interferón tipo I.

El segundo conjunto de sensores de reconocimiento de patógenos, está presente en el citosol e incluye otra familia de proteínas de repetición ricas en leucina (NLR) del dominio de unión a nucleótidos (NLRP1, NLRP3, NLRP7 y NLRC4), la proteína ausente en el melanoma 2 (AIM2), y pirina. Estos sensores son esenciales para la detección de patrones moleculares asociados al peligro endógeno (DAMP) expresados dentro de la célula. La unión de DAMP activa NLR, lo que desencadena la formación de complejos citoplasmáticos multi proteicos llamados inflamomas, que convierten la procaspasa-1 en caspasa-1 activa. Luego, la caspasa-1 convierte proIL-1 β en IL-1 β activa, que es una citocina proinflamatoria muy importante.(25).

En condiciones normales, las células infectadas por virus son destruidas por las células natural Killer (NK) de la inmunidad innata y las células T citolíticas positivas para CD8 de la inmunidad adaptativa, utilizando la secreción de granulisina mediada por perforina. Esto conduce a la apoptosis de las células presentadoras de antígeno

y las células T citotóxicas relevantes para evitar la activación innecesaria después de que termine la actividad antigénica.

Si se produce un defecto en la actividad citolítica de los linfocitos, ya sea debido a problemas genéticos o enfermedades adquiridas, esto puede conducir a la incapacidad de las células T CD8 citolíticas y NK para lisar las células presentadoras de antígeno infectadas y activadas, lo que resulta en interacciones prolongadas y exageradas entre células inmunes innatas y adaptativas. En este caso, muchas citocinas proinflamatorias, como TNF, interferón- γ , IL-1, IL-6, IL-18 e IL-33, se secretan de forma desenfrenada provocando una tormenta de citocinas.(26)

Esta afección potencialmente mortal es una de las principales causas de muerte en pacientes con COVID-19. (25)

1.1.3 Características inmunológicas en la infección por CoVID-19

La cantidad de linfocitos T, incluidos los subtipos CD4 y CD8 y especialmente las células NK, es mucho menor de lo esperado en pacientes con enfermedad grave, lo que indica una inmunidad adaptativa deprimida. Las citocinas, incluidas IL-2, IL-6 e IL-10, y los recuentos de neutrófilos en sangre están significativamente elevados en pacientes gravemente enfermos, lo que representa una respuesta innata exagerada y disfuncional que causa daño pulmonar. Estas respuestas apuntan hacia una lesión pulmonar no controlada inducida por el virus y una lesión secundaria mediada por citocinas.(27)

A pesar de los bajos números de linfocitos T, tanto los linfocitos positivos para CD4 como para CD8 expresan la alta cantidad de sistema de antígeno leucocitario humano -DR4 (HLADR4) y CD38, mostrando hiperactividad. Además, las células T CD8 albergan altas concentraciones de gránulos citotóxicos; es decir, 31.6% fueron perforinas positivas, 64.2% fueron positivas para granulicina y 30.5% fueron positivas para granulicina y perforina. Los recuentos totales de leucocitos y neutrófilos y la relación neutrófilos / linfocitos (NLR) aumentan especialmente en casos graves. En general, el número de linfocitos T CD8 se recupera en 2 a 3

meses, mientras que los linfocitos T CD4 de memoria pueden tardar casi un año en recuperarse en la infección por SARS- CoV2.

Además del bajo número de linfocitos periféricos, existe una atrofia notable de los órganos linfoides secundarios, incluidos los ganglios linfáticos y el bazo, confirmado por los hallazgos de la autopsia. La tinción inmunohistoquímica mostró un número reducido de células T CD4 positivas y CD8 positivas en los ganglios linfáticos y el bazo.

Por otro lado, los monocitos y macrófagos aumentan, lo que puede explicar los niveles elevados de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) -6, IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF) α e IL-8, que en algunos casos los pacientes resultan ser una tormenta de citocinas.

La tendencia trombótica en pacientes con COVID-19, probablemente sea causada por la activación o daño de las células endoteliales debido a la unión viral al receptor ACE-2. Los altos niveles de mediadores inflamatorios e inmunoglobulinas pueden conducir a una mayor viscosidad de la sangre, conduciendo a trombosis venosa profunda o incluso posiblemente a tromboembolismo pulmonar letal. La interpretación rápida de estos problemas descritos anteriormente muestra que la enfermedad comienza como una simple infección viral, pero se sale de control después de un tiempo y progresa hacia un resultado mortal con el desarrollo de la tormenta de citoquinas y el daño grave a los órganos. (28,29)

1.1.4 Tormenta de citocinas durante la infección por CoVID-19.

La presencia de fiebre, tos seca, disnea, mialgia, fatiga, leucopenia y signos radiológicos de neumonía progresiva, SDRA, son hallazgos clínicos y de laboratorio similares observados en infecciones por COVID-19, SARS-CoV y MERS-CoV.(30)

Las características clínicas y de laboratorio de tormenta de citocinas incluyen fiebre sostenida, niveles elevados de ferritina sérica y triglicéridos, pancitopenia, coagulopatía de consumo fibrinolítico, disfunción hepática y esplenomegalia. Además, la baja o ausente actividad de las células NK, los niveles

séricos elevados de sCD25 y sCD163, y la presencia de hemo fagocitosis, que se define como la absorción de células sanguíneas, incluidos eritrocitos, leucocitos o plaquetas por células fagocíticas, apoyan el diagnóstico.

A medida que el sistema inmunológico reconoce los antígenos virales, las células presentadoras de antígenos procesan estos antígenos y los presentan tanto al asesino natural (NK) como a las células T citotóxicas CD8 positivas en el contexto de los antígenos de histocompatibilidad tisular principal (MHC), como es habitual. Esta presentación activa tanto la inmunidad innata como la adaptativa provocando la producción de grandes cantidades de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. En algunos pacientes, esta activación se vuelve tan masiva que se desarrolla una tormenta de citocinas, lo que resulta en una tendencia trombótica y falla multiorgánica, y finalmente causa la muerte. (27)

1.1.5 Factores predisponentes propuestos para la tormenta de citoquinas secundaria a la infección por COVID-19:

Existe un mecanismo llamado limpieza viral alterada, que consiste en estrategias que poseen estos virus para combatir los mecanismos de defensa del huésped. El SARS-CoV y el MERS-CoV podrían producir vesículas con membranas dobles sin PRR y replicarse dentro de estas vesículas conduciendo a una respuesta inmune antiviral deteriorada. El segundo mecanismo conocido se da por los niveles bajos de interferón tipo 1; las proteínas celulares que reconocen los ácidos nucleicos virales están mediadas por la estimulación de interferones durante las infecciones virales. El reconocimiento del ARN viral por los receptores de proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5) es esencial para la inmunidad antiviral, y la deficiencia de MDA5 provoca una tendencia a las infecciones virales en humanos. El tercer mecanismo conocido es el aumento de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Los neutrófilos pueden matar a los patógenos invasores, incluidos los virus, no solo a través de la absorción de microbios, la formación de especies reactivas de oxígeno, la desgranulación y la secreción de antimicrobianos, sino también a través de la formación de NET que son redes de fibras extracelulares

compuestas principalmente de ADN de neutrófilos que se unen y matan a los patógenos extracelulares, mientras minimizan el daño a las células huésped. Otros mecanismos conocidos son: 1) la piroptosis, que es una forma altamente inflamatoria y dependiente de Caspasa-1 responsables de la muerte celular programada; 2) la rápida replicación viral que causa un aumento de la piroptosis puede conducir a una liberación masiva de mediadores inflamatorios.

Tomados en conjunto, los mecanismos de escape viral para evitar la inmunidad antiviral, junto con los defectos genéticos o adquiridos en la defensa del huésped, pueden perjudicar el aclaramiento viral, resultando en activación inmunológica inapropiada, causando SDRA y falla multiorgánica.(31)

1.2 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas comunes que incluyen fiebre, dificultad para respirar, tos (con o sin esputo), dolor de garganta, congestión nasal, mareos, escalofríos, mialgias, artralgias, debilidad, dolor pleurítico. Tiraje intercostal, hemoptisis y disnea. Aunque la fiebre no es la única manifestación clínica inicial de la infección por SARS-CoV-2, se considera crítica. La fiebre, la tos y la fatiga son los tres síntomas más prevalentes en los pacientes con COVID-19. Otros síntomas menos característicos incluyen cefalea, diarrea, dolor abdominal, vómitos, rinorrea u odinofagia. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan más de un síntoma. Se sugiere que la aparición temprana de disnea constituye un factor de mal pronóstico para los pacientes. Entre los 81 casos fatales de pacientes de Wuhan, la causa más común de muerte fue una insuficiencia respiratoria (46.91%), seguida de choque séptico (19.75%), insuficiencia orgánica múltiple (16.05%) y paro cardíaco (8.64%). Las causas de muerte más raras fueron el síndrome coronario agudo, la arritmia maligna o la coagulación intravascular diseminada (CID). Otros más raros, pero no menos importantes incluyen: el reporte de un caso reportado de neumomediastino espontáneo y enfisema subcutáneo. Las

características clínicas pueden diferir entre pacientes críticamente enfermos y no críticos. (19)

1.3 Diagnóstico

El diagnóstico estándar de oro de COVID-19 se logra mediante la identificación molecular del SARS-CoV-2 por pruebas de amplificación de ácido nucleico como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) o la secuenciación de genes virales.(20)

1.4 Tratamiento

Además de los agentes antivirales, es esencial el tratamiento de las complicaciones inmunológicas que incluye la tormenta de citoquinas, utilizando fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores apropiados. Actualmente, no hay un agente o vacuna antiviral específico disponible para COVID-19. Sin embargo, hay muchos medicamentos, la mayoría de los cuales son familiares para los reumatólogos, que se usan en función de sus propiedades farmacológicas. Los corticosteroides (CS), la cloroquina (CQ), la hidroxiclороquina (HCQ), los antagonistas de IL-6R que incluyen tocilizumab (TCZ), los antagonistas de IL-1 que incluyen anakinra, los inhibidores de TNF y los inhibidores de Janus cinasa se encuentran entre los agentes utilizados para este propósito. Por otro lado, los agentes antiinflamatorios no esteroideos, especialmente el ibuprofeno, no se recomiendan en el tratamiento de la infección por COVID-19, debido a las observaciones de que pueden exacerbar los síntomas al aumentar la expresión de ACE-2.(32)

1.4.1 Colchicina

La colchicina es un alcaloide tricíclico liposoluble derivado de la planta *Colchicum autumnale*. Aunque fue descrito por primera vez antes de nuestra era, su compuesto alcaloide activo fue aislado por los químicos franceses Pelletier y Caventou en 1820, mientras que sus efectos antimitóticos fueron descubiertos por el patólogo siciliano Biaggio Pernice en 1899. Tiene rápida absorción por vía oral, alcanzándose el pico plasmático a los 30-120 minutos, con importante circulación enterohepática y un tiempo de vida media de eliminación de 20 a 40 horas. En el torrente sanguíneo, aproximadamente el 40% de colchicina se une a la albúmina, consiguiendo concentraciones elevadas en hígado, riñón, bazo y tracto gastrointestinal. Es metabolizada predominantemente por vía hepática por desmetilación y un 20 % se elimina sin modificarse por vía renal. Aunque el máximo de concentraciones plasmáticas ocurre a una hora de ser administrada, los efectos antiinflamatorios máximos se desarrollan de 24 a 48 horas, basados en la acumulación intra-leucocitos. La colchicina alcanza concentraciones mucho más altas en los leucocitos que en el plasma y persiste en ellos por varios días después de la administración oral.(33,34)

Por sus propiedades antiinflamatorias y anti proliferativas, ha sido utilizada durante siglos, para el tratamiento de la gota, enfermedad de Still del adulto, la enfermedad de Behçet y la fiebre Mediterránea familiar, y durante más de 10 años para el tratamiento sintomático de pacientes con alopecia iatrogénica disminuyendo los síntomas que presentan estos pacientes asociados a la respuesta inflamatoria y algunas manifestaciones clínicas como artralgias, cefalea e infiltrados pulmonares. En los últimos años han sido investigados nuevos contextos potenciales, dentro de las enfermedades cardiovasculares como pericarditis recurrente, y la fibrilación auricular post cirugía cardíaca, donde el tratamiento con colchicina parece ser beneficioso. Estudios recientes han evaluado el papel de la colchicina en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria estable, el síndrome coronario agudo y la re-estenosis en pacientes tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo, con resultados alentadores. Su amplia disponibilidad y los limitados efectos secundarios han contribuido a que varios ensayos clínicos se realicen en la actualidad con el objetivo de evaluar su utilidad en este contexto.

1.4.1.1 *Mecanismo de acción*

El mecanismo más estudiado es la alta afinidad de la colchicina por unirse a la subunidad β -tubulina para evitar que se ensamble y así bloquear la polimerización de los microtúbulos del citoesqueleto celular. Los microtúbulos son la pieza clave del citoesqueleto y participan en múltiples procesos celulares como el mantenimiento de la forma de la célula, la transferencia de sustancias intracelulares, la secreción de citocinas y quimiocinas, la migración celular, la regulación de los canales iónicos y la división celular. Funciona como sustancia antimitótica que bloquea la división celular durante la metafase. Estimula la actividad de la GTPasa independiente para promover la pérdida de la capa de GTP de los microtúbulos y evitar el ensamblaje. Cuando la colchicina se une a la tubulina, la conformación recta de las subunidades heterodiméricas de $\alpha\beta$ -tubulina se pierde dando como resultado heterodímeros de tubulina curvados. Los contactos laterales entre las subunidades $\alpha\beta$ adyacentes que se necesitan para mantener la interacción entre ellas se pierden y, a medida que disminuyen los contactos laterales, los microtúbulos se desmontan. También puede modificar los canales aniónicos dependientes del voltaje de las membranas mitocondriales, lo que limita el metabolismo mitocondrial. La colchicina tiene un efecto adicional sobre la quimiotaxis de células inflamatorias como neutrófilos y monocitos y sobre el transporte intracelular de vesículas como endosomas y exosomas. Además inhibe la expresión de E-selectina, una molécula de adhesión importante para unir leucocitos a las células endoteliales y el reclutamiento de monocitos y neutrófilos al tejido inflamado. Finalmente, la colchicina reduce la producción de neutrófilos de radicales libres como el superóxido. También se ha asociado con la interrupción de la activación del inflammasoma, suprimiendo así la activación de caspasa-1 y la posterior liberación de IL-1 β e IL-18. (33–35)

1.4.1.2 *Reacciones adversas e interacciones con otros fármacos.*

La colchicina es generalmente bien tolerada. Por otra parte, las revisiones y metaanálisis que incluyen ensayos controlados y aleatorizados que evalúan su

efecto en las enfermedades cardiovasculares no han reportado reacciones adversas serias con el uso de este fármaco, aunque sí se describen reacciones de intolerancias consistentes en diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, que se presentan en el 10-15 % de los casos y que contribuyen a la interrupción del tratamiento. Usualmente son autolimitados y no se observan con frecuencia con la administración de dosis bajas (0.5-1mg por día). Con dosis de 2mg/día o mayores, se han reportado casos raros de neuritis periférica reversible, miopatía, alopecia, inhibición de la espermatogénesis pero no de la fertilidad, déficit de vitamina B12 y supresión de la medula ósea. La colchicina debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática avanzada, y en el uso concomitante con ciertos medicamentos con efecto cardiovascular, incluyendo la amiodarona, digoxina, diltiazem y verapamilo, u otros fármacos como la ciclosporina, eritromicina, ketoconazol y claritromicina; con esta última se han reportado interacciones fatales con dosis mayores de 1mg diario de colchicina. La toxicidad puede conducir a serios efectos adversos, incluyendo citopenias, neuropatías, fallo hepático, y rabdomiólisis, particularmente cuando se usan altas dosis en el contexto de insuficiencia renal o hepática. También se ha considerado que la colchicina pudiera incrementar el efecto miopático de las estatinas. A pesar de estas consideraciones, su uso seguro a largo plazo fue demostrado en el estudio Low dose colchicine (LoDoCo), donde fue usado a bajas dosis por más de tres años en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Los trastornos gastrointestinales se reportaron dentro de las reacciones adversas más frecuentes, con un 2.5%.

En resumen, la colchicina goza de un excelente perfil de seguridad e inicio rápido de acción, las dosis diarias a largo plazo de hasta dos miligramos por día están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) y las reacciones adversas con implicaciones clínicas, producto de su interacción con otros medicamentos, son limitadas.(33)

1.4.1.3 La colchicina para el SDRA

Los esfuerzos deben centrarse en prevenir el desarrollo de SDRA en pacientes con infecciones por COVID-19 ya que una vez que ocurre, la mortalidad es muy alta y

nuestros sistemas de salud no tienen la capacidad de atender a tantos pacientes críticos como se ha visto en Italia, España y actualmente, los Estados Unidos. Se ha demostrado que la colchicina modula la secreción del factor de necrosis tumoral (TNF) inducida por lipopolisacáridos por los macrófagos del hígado en un modelo de rata. En una línea celular de macrófagos de cerebro de ratón, la colchicina inhibió la liberación de IL1 β inducida por ATP al prevenir el reordenamiento de los microtúbulos y restringir la activación de la familia de genes homólogos de Ras, que contiene la vía de la proteína quinasa (ROCK). En presencia de colchicina, los macrófagos peritoneales de ratón mostraron menos permeabilidad inducida por ATP al bromuro de etidio y menos formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO), liberación de IL1 β , factor quimiotáctico inducido por cristales, inhibidor mielóide de tipo C como lectina, receptores tipo toll y factor de crecimiento endotelial vascular.(37)

También se ha estudiado su papel en la inhibición de la infección por replicación del virus respiratorio sincitial in vitro en células BEAS-2B e in vivo en ratas recién nacidas. Demostrando que la colchicina inhibía la infección por RSV en ratas recién nacidas mediante la regulación de la producción del factor antioxidante. La expresión de los genes IFN- β 1 y RIG-I se reguló positivamente en las células epiteliales alveolares infectadas por RSV mediante el tratamiento con colchicina. Se encontró que la colchicina era más eficaz cuando se introducía en el medio en las primeras etapas de la infección. Además puede inhibir la formación de ARN mensajero para interferón génesis.(38,39)

1.4.2 Antecedentes de ensayos clínicos de colchicina en COVID-19

Actualmente, se conocen 5 ensayos clínicos que se consideran de utilidad clínica sobre el uso de colchicina. Estos incluyen el ensayo Colchicina Coronavirus SARS-CoV2 (COLCORONA NCT04322682), el ensayo ECLA PHRI (COLCOVID NCT04328480), el estudio GReek de los efectos de la colchicina en la prevención de complicaciones de Covid-19 (GRECCO-19 NCT04326790) , la

colchicina para reducir la lesión del miocardio en COVID-19 (COLHEART-19 NCT04355143) , y la colchicina que contrarresta la inflamación en la neumonía (COVID-19 NCT04322565). (34)

El estudio de mayor relevación en este tema de investigación, al ser el único ensayo que hasta el momento ha dado a conocer los resultados obtenidos, es el que se diseñó para conocer los efectos de la colchicina frente a la atención estándar sobre los biomarcadores cardíacos e inflamatorios y los resultados clínicos en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado conocido como GRECCO-19. Los autores del estudio fueron : Spyridon G. Defftereos, MD, PhD¹; Georgios Giannopoulos, MD, PhD. Se trata de un ensayo clínico experimental prospectivo, abierto y aleatorizado, que se llevó a cabo del 3 de abril al 27 de abril del 2020 en 16 hospitales terciarios en Grecia y se publicó el 24 junio 2020. El objetivo principal consiste en evaluar el efecto del tratamiento con colchicina sobre biomarcadores cardíacos e inflamatorios y los resultados clínicos en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Se estudiaron pacientes adultos hospitalizados diagnosticados con infección por SARS-CoV-2, confirmados por PCR. Se incluyeron pacientes que tenían temperatura corporal de 37.5 ° C o más y 2 o más de los siguientes: tos sostenida, dolor sostenido garganta, anosmia y / o ageusia, fatiga y / o cansancio, y presión parcial de oxígeno arterial inferior a 95 mm Hg en el aire ambiente. Se excluyeron a las pacientes embarazadas o lactando, con hipersensibilidad conocida a la colchicina, insuficiencia hepática conocida, tasa de filtración glomerular reducida. Se realizó una intervención con administración de colchicina (dosis de carga de 1.5 mg seguida de 0.5 mg después de 60 min y dosis de mantenimiento de 0.5 mg dos veces al día) y se comparó con el tratamiento médico estándar. Se obtuvieron los siguientes resultados: los 2 grupos de tratamiento fueron muy similares en términos de características demográficas, estado clínico en la presentación y evaluación inicial de laboratorio. La mediana (IQR) de la puntuación clínica inicial fue de 4 (3-4) en ambos grupos. La mediana de la duración de la hospitalización (IQR) fue de 12 (9-22) días en los grupos de colchicina y 13 (9-18) días en el grupo de control ($P = 0.91$). No se perdieron pacientes durante el seguimiento. Como conclusión se

observó que los que recibieron colchicina habían mejorado de modo estadísticamente significativo en el tiempo hasta el deterioro clínico. No hubo diferencias significativas en los niveles de troponina cardíaca de alta sensibilidad o de proteína C reactiva.(33)

El segundo estudio para mencionar es el ensayo ECLA PHRI COLCOVID que fue de tipo ensayo clínico experimental abierto, aleatorizado, simple y pragmático actualmente en fase 3. Aún no se conocen los autores, pero está siendo patrocinado por Estudios Clínico Latino América. Dio inicio el 17 de abril del 2020, con una finalización primaria el 30 de junio del 2020, y finalización del estudio estimada el 30 de agosto del 2020. Tiene por objetivo primario reducir la mortalidad. Se tomó una muestra de 2,500 participantes, con asignación aleatoria, paralela, para el uso de colchicina en un periodo del 17 de abril del 2020 al 30 de agosto del 2020. Se incluyeron adultos mayores de 18 años, COVID-19 sospechoso, admitido al hospital o ya en el hospital, con presencia de fiebre (con o sin el momento de la aleatorización) SARS (síndrome respiratorio agudo severo), dificultad para respirar (disnea), imagen de neumonía típica o atípica o desaturación de oxígeno ($SpO_2 \leq 93$). Excluyendo a los pacientes hospitalizados con PCR negativa conocida para COVID-19, indicación clara o contraindicación para el uso de colchicina, mujer embarazada o en periodo de lactancia. Se decidió que en los pacientes que no estaban siendo tratados con lopinavir / ritonavir, recibieran una dosis de carga de colchicina de 1.5 mg seguida de 0.5 mg después de dos horas o al día siguiente, 0.5 mg ofertados durante 14 días o hasta el alta y para los pacientes que reciben lopinavir / ritonavir dosis de carga de 0.5 mg, después de 72 horas desde la dosis de carga, 0.5 mg cada 72 horas durante 14 días o hasta el alta. Hasta este momento se desconocen los resultados del estudio.(40)

El tercer estudio conocido como COLCORONA-COVID-19, prueba de colchicina en el coronavirus SARS-COV2, consiste en un ensayo clínico experimental multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado. Actualmente en fase 3, se desconocen los autores en este momento, patrocinado por el Instituto del Corazón de Montreal. Dio inicio el 4 de noviembre del 2020. Se estudiaron aproximadamente 6,000 sujetos hombres y mujeres, de al menos 40 años, capaces y dispuestos a dar

su consentimiento informado, con diagnóstico de infección por COVID-19 en las últimas 24 horas, en manejo ambulatorio, que tuvieran al menos uno de los siguientes criterios de alto riesgo: 70 años o más de edad, portador de diabetes mellitus, hipertensión no controlada (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg), enfermedad respiratoria conocida (incluido asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), insuficiencia cardíaca conocida, enfermedad coronaria conocida, fiebre de $\geq 38.4^{\circ}\text{C}$ en las últimas 48 horas, disnea al momento de la presentación, bicitopenia, pancitopenia o la combinación de un alto recuento de neutrófilos y un bajo recuento de linfocitos. Sin potencial de procreación, definida como posmenopáusica durante al menos 1 año, o con un método anticonceptivo y preferiblemente dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera (por ejemplo, hombre o mujer condones, espermicidas, esponjas, espumas, jaleas, diafragma, dispositivo intrauterino (DIU) durante todo el estudio y durante 30 días después de la finalización del estudio. Se excluyeron a pacientes hospitalizados o bajo consideración inmediata para hospitalización, en estado de choque o con inestabilidad hemodinámica, con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), diarrea crónica o malabsorción, con enfermedad neuromuscular progresiva preexistente, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), utilizando la ecuación MDRD para todos los sujetos que se consideran para la inscripción, con un límite de $e < 30$ ml / m en / 1.73m^2 , con antecedentes de cirrosis, hepatitis crónica activa o enfermedad hepática grave, embarazada o en período de lactancia o está considerando quedarse embarazada durante el estudio o durante 6 meses después de la última dosis de medicación del estudio, paciente que ya tomara colchicina para otras indicaciones (principalmente indicaciones crónicas representadas por fiebre mediterránea familiar o gota), con antecedentes de una reacción alérgica o sensibilidad significativa a la colchicina, sometido a quimioterapia para el cáncer. El objetivo principal de este estudio es determinar si el tratamiento a corto plazo con colchicina reduce la tasa de muerte y las complicaciones pulmonares relacionadas con COVID-19. El objetivo secundario consiste en determinar la seguridad del tratamiento con colchicina en esta población de pacientes. La intervención fue aleatorizada para recibir tabletas de colchicina o

placebo durante 30 días. Los pacientes recibieron colchicina 0.5 mg dos veces al día durante los primeros 3 días y luego una vez al día durante los últimos 27 días y se comparó con placebo. Actualmente el estudio se encuentra en recolección de datos (41)

El cuarto estudio conocido como: La colchicina para reducir la lesión del miocardio en COVID-19 (COLHEART-19), es un ensayo clínico experimental controlado, aleatorizado y abierto, fase 2; dio inicio el primero de mayo del 2020. Dirigido por la Universidad de California, Los Angeles. Tiene como objetivo evaluar los posibles efectos beneficiosos y perjudiciales cardiovasculares de un tratamiento a largo plazo continuo con colchicina en cualquier población y específicamente en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Se tomó una muestra de 150 participantes que tuvieran infección confirmada por COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa, lesión cardíaca, incluida cualquiera de las siguientes: Nivel de troponina elevado, Nivel elevado de péptido natriurético tipo B (BNP), nuevos cambios isquémicos o arritmogénicos en ECG / telemetría, nueva disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o nuevo derrame pericárdico en el ecocardiograma. Capaz de dar su consentimiento informado, excluyendo embarazadas, madres lactantes y mujeres en edad fértil que no pueden usar métodos anticonceptivos, coadministración de inhibidores del sistema de transporte de CYP3A4 y P-glicoproteína (P-gp), con insuficiencia renal o hepática, trastornos hematológicos o neuromusculares graves. Se les administró colchicina 0.6 mg por vía oral dos veces al día x 30 días más atención actual y se comparó con la atención actual. Aún no se publican los resultados de dicho estudio (42)

El quinto estudio llamado: La colchicina que contrarresta la inflamación en la neumonía COVID-19 (ColCOVID), dirigido por Azienda Ospedaliero-Universitaria de Parma, es en un ensayo clínico aleatorizado, fase 2. Inició el 20 de abril del 2020. Tomó 310 pacientes con frotis nasofaríngeo positivo para COVID-19, asintomático o paucisintomático, edad \geq 70 años y/o con factores de riesgo clínico de mala evolución (enfermedad pulmonar crónica clínicamente relevante, diabetes y/o enfermedad cardíaca) o sintomático con síntomas respiratorios o sistémicos, pero

clínicamente estable (MEWS <3) con imágenes de TC que muestran neumonía viral y frotis faríngeo y nasal positivo o pendiente para COVID-19. temperatura 38 ° C y/o tos intensa, frecuencia respiratoria <25/min, saturación de oxígeno (pulsioximetría) > 95%. Hisopo positivo para COVID-19 con síntomas respiratorios y/o sistémicos e insuficiencia respiratoria leve inicial y con signos objetivos de afectación pulmonar; el paciente se encuentra en condiciones estables (MEWS <3) Temperatura > 38 ° C y/o tos intensa, frecuencia respiratoria ≥25/min o saturación de oxígeno 94-95% en aire ambiente, que no se encontraban embarazadas o amamantando MEWS > = 3, sin insuficiencia hepática Child-Pugh C, inscripción en otros estudios farmacológicos, tratamiento continuo con colchicina, tratamiento continuo con medicamentos antivirales que incluyen ritonavir o cobicistat, cualquier condición médica o enfermedad que, en opinión del investigador, pueda poner al paciente en un riesgo inaceptable para participar en el estudio. El objetivo del estudio consiste en evaluar la eficacia de la colchicina como tratamiento de COVID. Se realizó la intervención con 1 mg de colchicina (o 0.5 mg en la ERC)/día + tratamiento estándar para la neumonía COVID-19 y se comparó con el tratamiento estándar de atención para la neumonía COVID-19. (43)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1. Argumentación

La eficacia de la colchicina como tratamiento del COVID-19 es un tema que aún se encuentra en estudio, sin embargo, en los ensayos clínicos que se presentan en la literatura en donde comparan el uso de colchicina a dosis baja con la terapéutica actual, se ha probado el concepto de que se puede respaldar la justificación del uso de colchicina para el tratamiento de COVID-19, logrando beneficios en los días de estancia hospitalaria.

La falta de tratamiento específico para el coronavirus ha resultado en un total de casos confirmados a nivel mundial de 9,653,048 con una tasa de letalidad global que se mantiene en 5.1%.

En 27 países europeos hasta el 1 de mayo del 2020, tenían al menos 100 muertes. La mortalidad media fue de 19.83 casos / 100,000 habitantes (DE 22.4) y una mediana de 7.95. Entre los pacientes con Covid-19 que han sido ingresados en hospitales del Reino Unido, la tasa de letalidad ha sido de aproximadamente el 26%, porcentaje que ha aumentado a más del 37% entre los pacientes que estaban sometidos a ventilación mecánica invasiva.

A continuación, se presenta a tasa de letalidad del COVID-19 en algunos de los países latinoamericanos:

País	% de letalidad	Casos de Infectados	Fallecimientos
México	11.11	81,400	9,044
Honduras	4.18	4,640	194
Perú	4.17	41,779	4,099
Cuba	4.13	1,983	82
Argentina	3.45	14,702	508
Colombia	3.24	25,366	822
República Dominicana	3.01	16,068	485
Uruguay	2.71	811	22
Panamá	2.63	12,131	320
Guatemala	1.83	4,348	80

Como se observa, México encabeza la tasa de letalidad por la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19) en América Latina, con el 11.11 por ciento, con 81,400 casos y 9,044 muertos.

En cuanto a los fallecimientos, la capital del país registró 6,324, seguida por el Estado de México con 4,146, Baja California con 1,873 y Veracruz con 1,455. Colima es la entidad menos afectada con 63 decesos; le sigue Baja California Sur con 70 y Zacatecas con 89.

Desde el inicio de la pandemia se han financiado múltiples ensayos clínicos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de covid-19 para determinar si hay

disminución de la mortalidad. De acuerdo a una revisión en Cochrane se ha investigado el uso de fármacos como: azitromicina, ceftriaxona, hidroxiclороquina, cloroquina, antivirales (lopinavir/ritonavir), interferón, plasma convaleciente, tocilizumab, ivermectina, remdesivir, los cuales no han demostrado una reducción de la mortalidad, ya sea porque faltan ensayos clínicos o porque éstos se encuentran en proceso. Únicamente se ha demostrado la reducción de la mortalidad a 28 días en pacientes que recibieron manejo con 6 mg de dexametasona IV o VO por 10 días, de acuerdo con el ensayo conocido como: RECOVERY “Dexametasona en pacientes hospitalizados con COVID-19” presentado el 17 de Julio del 2020.

En ausencia de fármacos que ayuden a la erradicación del virus, o vacuna que logre una reducción significativa de los casos de COVID-19 se espera aumento de la mortalidad y de la tasa de letalidad, lo que conlleva un problema de salud importante. Se requieren más ensayos clínicos que apoyen el uso de otros fármacos para determinar la efectividad en el tratamiento de COVID-19 que a su vez sean aplicados a la población mexicana y que además se encuentren accesibles en cuestión a precio y disposición.

2.2. Pregunta de investigación

¿La colchicina será eficaz para el tratamiento de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del hospital general de Jilotepec, Estado de México?

3. JUSTIFICACIONES

El estudio propuesto será útil para determinar si el uso de colchicina, un medicamento de bajo costo, presente en el cuadro básico de medicamentos del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), que se considera seguro al

presentar pocos efectos adversos o de baja letalidad, podría llegar a mejorar el sistema actual de salud con respecto a la pandemia de infección por COVID- 19.

Estudiando los efectos positivos de su uso en la búsqueda de alternativas viables para disminuir tanto la progresión de la enfermedad al estado grave o crítico, como la necesidad de que los pacientes ingresados requieran de apoyo mecánico ventilatorio durante su internamiento, la reducción de días de estancia hospitalaria, e incluso la necesidad de manejo en unidades de terapia intensiva, y la afectación consecuente de otros órganos extrapulmonares que conlleva, hasta la mejoría de los síntomas asociados a la enfermedad, así como hasta tener la posibilidad de disminuir el grado de lesión pulmonar residual, y con ello la necesidad de oxígeno suplementario al egreso del servicio.

De tal forma que, si este medicamento resulta beneficioso para la enfermedad podría lograr disminuir la mortalidad, la tasa de letalidad, los costos institucionales actuales de los internamientos, los requerimientos farmacológicos, y también de los costos a futuro de las complicaciones pulmonares de la enfermedad; mejorando la calidad de vida de los pacientes afectados y sus familiares. Y, por último, enriquecer la información actual sobre el tratamiento de COVID-19 en la población mexicana.

4. HIPÓTESIS

La colchicina es eficaz para el tratamiento de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec.

- **Hipótesis nula:** La colchicina no es eficaz para el tratamiento de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec.
- **Hipótesis alternativa:** La colchicina es segura para el tratamiento de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección

por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Determinar la eficacia de la colchicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec.

5.2. Objetivos específicos

- 1) Comparar el estado clínico en pacientes tratados con colchicina en comparación con la atención estándar de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec.
- 2) Comparar la mortalidad en pacientes tratados con colchicina en comparación con la atención estándar de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec.
- 3) Evaluar la necesidad de ventilación mecánica durante el internamiento en los pacientes tratados con colchicina en comparación con la atención estándar de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec, durante el mismo periodo.
- 4) Comparar la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con colchicina en comparación con la atención estándar de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del hospital general de Jilotepec, durante el mismo periodo.

5.3. Objetivo secundario:

- 1) Determinar los efectos secundarios asociados al uso de colchicina en comparación con la atención estándar de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del hospital general de Jilotepec, durante el mismo periodo.

6. MÉTODO

Se realizó un estudio tipo ensayo clínico experimental prospectivo longitudinal controlado aleatorizado ciego simple. En el cual participaron 42 pacientes de un total de 75 pacientes ingresados al área COVID del Hospital General de Jilotepec, Estado de México en el periodo comprendido entre el 1 de Julio y el 30 de octubre de 2020. Para la selección de estos pacientes se siguieron los siguientes criterios de inclusión: Hombres y mujeres, en edades que comprenden de 18 a 80 años, hospitalizados en área COVID, con PCR positiva a SARS por COVID-19 o imagen radiográfica sugestiva de COVID-19. No se incluyeron los pacientes con ventilación mecánica invasiva; PAFI menor de 150; Glasgow menor a 8; Alergia a colchicina; Tasa de filtrado glomerular menor de 30; Falla hepática crónica; Mujeres en riesgo de embarazo o sin método de planificación familiar. Aunque hubieran sido incluidos, los pacientes se eliminaron si presentaban alguno o varios de los siguientes criterios: Tasa de filtrado glomerular menor a 30; Insuficiencia hepática aguda; Alteraciones gastrointestinales intolerantes para el paciente; un PCR para coronavirus negativo o no realizada; o que no otorgue consentimiento informado para participar en el estudio.

Sobre los 42 pacientes seleccionados, se determinó de forma aleatoria con el software R versión 3.6.2. cuales pacientes serían tratados con colchicina más el tratamiento habitual vs los pacientes que serían tratados únicamente con el manejo habitual de la unidad, el cual consistió en dexametasona 6 mg intravenoso cada 24 horas por 10 días. La dosis de colchicina constaba de una carga de 1 mg. Posteriormente mantenimiento de 0.5 mg de colchicina 60 minutos después si no

se observaron efectos gastrointestinales adversos por un tiempo de 5 días. El tipo de cegamiento fue simple. Durante el transcurso del estudio se eliminaron dos pacientes tratados con dexametasona ya que se egresó con alta voluntaria sin prueba de PCR.

Para el oportuno registro de los datos, se desarrolló una hoja de recolección de datos del que se tomaron los registros de los valores a estudiar en cada paciente, ver el Anexo A una muestra del formato.

Todos los pacientes fueron observados durante su estancia hospitalaria con reevaluación diaria de su estado clínico, reportando las observaciones en hoja de registro y actualizando la última evaluación realizada al paciente. Misma que podría ser por alta o traslado o cuando presentaban deterioro de su estado clínico basal. En cada observación diaria se interrogaba al paciente sobre la presencia de síntomas intestinales que le fueran intolerables, presencia de alteraciones cutáneas sugestivas de alergia. Además, se tomaron controles de laboratorio cada 4 días para identificar alteraciones de la función hepática o renal que pudieran ser secundarias al uso de colchicina, y que condujeran a la detención del estudio.

La valoración clínica se diseñó en base a la escala ordinal, del modelo de I + D de la Organización Mundial de la Salud, al momento del ingreso y al egreso, defunción, traslado o abandono. Dicha escala ordinal de 7 grados consta de los siguientes niveles: 1. Ambulatorio sin oxígeno; 2. Ambulatorio con oxígeno 3. Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario; 4. Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario; 5. Hospitalizado, que requiere oxigenoterapia nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ambos; 6. Hospitalizado, con ventilación mecánica invasiva y 7. Muerte.

Dichos valores se registraron en la hoja de recolección de datos para formar parte de la base de datos que se construyó para el posterior estudio de las variables definidas en las hipótesis establecidas previamente.

En la hipótesis de investigación e hipótesis nula, la variable dependiente designada fue la eficacia, un constructo que está formado a partir de la observación del

cumplimiento de criterios en las siguientes 3 variables: valoración clínica de egreso, mortalidad y estancia hospitalaria, dependiendo el valor de cada constructo verificado, se asignó un porcentaje de eficacia, mismo que al final se multiplicó para obtener una eficacia que va desde 0% (cuando hubo un fallecimiento) hasta el 100% en caso que todos los criterios fueran cumplidos en manera óptima. Por otro lado, el constructo Colchicina Segura, ha sido la variable dependiente establecida para dar cumplimiento a la comprobación a la Ha, mismo que ha sido formado a partir de la no observación de efectos adversos en el paciente. Como las variables independientes de este estudio han sido designadas las siguientes: Sexo, edad, PCR para COVID-19, valoración clínica de ingreso y tratamiento. En la tabla 1, se muestra la operacionalización de cada una de ellas.

Tabla 1. Operacionalización de variables de estudio.

Nombre de la variable /Codificación en SPS.	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición
Sexo (Sexo)	Condición orgánica masculina o femenina	Sexo del paciente registrado al ingreso	Cualitativa nominal	Femenino (2) Masculino (1)
Edad (Edad)	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento	Edad en años registrados al ingreso	Cuantitativa continua	Años
PCR para COVID-19 (PCR)	Enfermedad respiratoria aguda causada por SARS-CoV-2	Paciente con PCR positiva para SARS-COV-2	Cualitativa nominal	Positiva (1) Negativa (0)
Tratamiento (TX)	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades	Manejo medico establecido para cada paciente	Cualitativa nominal	Dexametasona (0) / Dexametasona con colchicina (1)

Valoración clínica al ingreso (VCI)	Evaluación del estado físico del paciente, basándose en la historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio y gabinete al momento del ingreso.	Estado clínico en el que se ingresa el paciente al área COVID.	Cualitativa continua	1- Sin oxígeno 2- Con oxígeno suplementario con puntas nasales o mascarilla. 3- Con puntas de alto flujo 4-Ventilación mecánica
Valoración clínica final (VCF)	Un proceso planificado, sistemático y continuo, que los profesionales de salud realizan mediante pensamiento crítico para obtener y organizar la información necesaria de un paciente al decidir el cuidado que se proporciona.	Valoración clínica al momento del egreso o al presentar deterioro de su estado clínico inicial.	Cualitativa continua	1-Ambulatorio sin oxígeno. 2-Ambulatorio con oxígeno. 3-Hospitalizado sin oxígeno. 4-Hospitalizado con oxígeno. 5-Con puntas de alto flujo 6-Ventilación mecánica 7-Muerte
Estancia hospitalaria: (Estancia)	Es la duración en días desde que un paciente ingresa al hospital hasta su egreso.	Número de días que en promedio permanecen los pacientes hospitalizados	Cuantitativa continua	Días
Mortalidad: (Mortalidad)	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada.	Pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria en la población con colchicina y sin colchicina.	Cualitativa nominal	Si (1) No (0)
Eficacia (IEficacia)	Capacidad de la colchicina para producir el efecto deseado para el paciente	Valoración clínica final (VCF) Valores entre 1 y 2.	Cuantitativa continua	% de cumplimiento de los criterios observados.

	hospitalizado por Covid-19 con vigilancia continua	Días de estancia < 14		
		No presentar Mortalidad.		
Efectos adversos (EFAD)	Conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación.	Insuficiencia renal aguda con TFG menor a 30 (TFG)	Cualitativa nominal	Si (1) No (0)
		Alergia con presencia de anafilaxia (Alergia)	Cualitativa nominal	Si (1) No (0)
		Insuficiencia hepática aguda (IHA)	Cualitativa nominal	Si (1) No (0)
		Manifestaciones gastro-intestinales (ManifGI)	Cualitativa nominal	Si (1) No (0)
Colchicina Segura (CSegura)	La colchicina no provoca efectos adversos	Es el valor inverso del que tiene efectos adversos	Cualitativa nominal	Si (1) No (0)

Fuente: Elaboración propia.

Para el análisis estadístico, el primer paso fue probar la normalidad de los datos con la prueba Shapiro-Wilk, la cual resultó en el rechazo, los datos no correspondieron a una distribución normal. ($p=0.001$). Se obtuvieron frecuencias y porcentajes de las variables estudiadas. Se estudió la correlación de las variables con la eficacia y efectos adversos, para verificar el sentido, la fuerza y la significancia de su relación. El contraste de los grupos de estudio se realizó con respecto al tipo de tratamiento que se tomó; y se llevó a cabo de la siguiente manera: las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrada o Exacta de Fisher. Finalmente se realizó un análisis multivariado con la Regresión de Cox, en el cual se incluyeron todas las variables de estudio que resultaron con un valor de $p = 0.05$ en el contraste de grupos, para determinar el cociente de riesgos instantáneos, más conocido por su nombre en inglés, *hazard ratio*. Esta medida tiene en cuenta el efecto temporal en las variables estudiadas, por lo que resulta la forma idónea de valorar el riesgo

cuando hay implicada una variable de supervivencia. Además de que se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor al 5% bimarginal. El análisis se llevó a cabo empleando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics Visor.

7. IMPLICACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la NOM 012 y los acuerdos de Fortaleza, Brasil, 2013 se usará el consentimiento informado a los pacientes o familiares de primer grado explicando los beneficios esperados con el uso de colchicina, y los efectos adversos que se pueden presentar, solicitando su aprobación si desean formar parte del ensayo clínico.

Todo esto con interés en la protección de su salud, el bienestar, su recuperación y la conservación de su integridad física. Sin exponer al sujeto de investigación a riesgos innecesarios siendo que los beneficios esperados se esperan mayores a los riesgos probables, ya que el porcentaje de efectos adversos de la colchicina estudiados para otras comorbilidades es bajo y se asocia más a manifestaciones gastrointestinales y con dosis más elevadas.

8. RESULTADOS

Hay que señalar que para comenzar el análisis estadístico se hizo la prueba de Shapiro-Wilk considerando que la muestra está conformada por menos de 50 elementos a estudiar $n=40$ pacientes; la cual se aplicó sobre las variables: Eficacia, y Colchicina Segura (CSegura), para determinar el comportamiento normal de los datos. El resultado de dicha prueba arrojó que sólo los datos de la variable Eficacia siguen una distribución normal con un p valor= (0.039). Sin embargo, al analizar la variable CSegura, se obtiene que los valores para esta variable permanecieron constantes. Es decir, de los 20 pacientes observados que recibieron el tratamiento con colchicina, ninguno reportó ningún efecto adverso secundario, por lo que no se puede realizar ninguna prueba estadística.

Por la parte de la estadística descriptiva, la mediana para la edad de los 40 pacientes, fue de 50 años. Del total, 23 pacientes eran hombres (57.5%) con una edad 49 años, y 17 pacientes del sexo femenino (42.5%), entre quienes la edad alcanzó una mediana de 54 años. En el total de las observaciones, sin importar el tratamiento administrado se observó una eficacia del 56.25%, con una estancia hospitalaria de 7 días. En la tabla 2 se muestran los resultados de las otras variables de estudio, y en la tabla 3 se muestra un comparativo de los valores de las variables entre los grupos, en la que destaca que el 52.5% de los pacientes recibió el tratamiento habitual más colchicina.

La tabla 3 muestra el valor p de las variables en las que se encontraron diferencias entre los grupos estudiados. Como se observa, la única variable que tiene significancia menor a 0.05 se presenta porque la colchicina fue segura entre los pacientes de estudio, lo que podría llevar a la conclusión de rechazar la hipótesis de investigación (H_1) al no haber evidencia que indique que se rechace la hipótesis nula (H_0). Sin embargo, si en este punto se rechaza la H_1 , se estaría en el supuesto de cometer el Error tipo II. Debido a que hay evidencia que documenta sobre los distintos trabajos de investigación que actualmente están en curso para determinar

la eficacia de aplicar el tratamiento con colchicina, como se ha cubierto en la sección de marco teórico.

Tabla 2. Valores de las variables en los casos estudiados de pacientes que ingresaron al área COVID del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.

Variable	Mediana	Valor
SEXO	1	Hombre
EDAD	50	50 años
VALORACIÓN CLINICA FINAL	2	Ambulatorio O2
DIAS DE ESTANCIA	7	7 días
TRATAMIENTO	1	Sin Colchicina
PCR	1	Positivo Covid
TFG ≤ 30	0	No presenta
IHA	0	No presenta
MANIFI GI	0	No presenta
ALERGIAS	0	No presenta
Efectos adversos	0	No presenta
C Segura	1	Colchicina Segura, no presenta efectos adversos
MORTALIDAD	0	No presenta
VALORACIÓN CLINICA AL INGRESO	2	Ambulatorio O2
EFICACIA	56,25	56,25% de eficiencia

Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

Tabla 3. Comparativo para las variables estudiadas por tipo de tratamiento administrado a los participantes en el estudio realizado en el área COVID del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.

Variable	TRATAMIENTO HABITUAL + COLCHICINA		TRATAMIENTO HABITUAL		p
	21		19		
ID	Mediana	Interpretación	Mediana	Interpretación	
SEXO	1	Masculino	2	Femenino	0.337
EDAD	49	49 años	54	54 años	0.102
VALORACIÓN CLÍNICA FINAL	2 (Rango 6)	Ambulatorio O2, rango más alto	2 (Rango 5)	Ambulatorio O2, rango más bajo	0.156
DÍAS DE ESTANCIA	5	5 días en hospital	8	8 días en hospital	0.426
PCR	1	Positivo a Covid	1	Positivo a Covid	
TFG ≤ 30	0	Sin Efecto Adverso	0	Sin Efecto Adverso	
IHA	0	Sin Efecto Adverso	0	Sin Efecto Adverso	
MANIFI GI	0	Sin Efecto Adverso	0	Sin Efecto Adverso	
ALERGIAS	0	Sin Efecto Adverso	0	Sin Efecto Adverso	
Efectos adversos	0	Sin Efecto Adverso	0	Sin Efecto Adverso	
C Segura	1	Colchicina Segura			0.001
MORTALIDAD	0	No Presente	0	No presente	0.408
VALORACION CLÍNICA AL INGRESO	2	Ambulatorio O2	2	Ambulatorio O2	
EFICACIA	0.5625 (Rango 1)	56.25% rango más alto	0.5625 (Rango 0,75)	56.25% rango más bajo	0.156

Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

Considerando anterior para tomar la decisión correcta, con ayuda de clincalc.com, se realizó el cálculo del poder estadístico para que la hipótesis nula sea aceptada, de lo que se obtuvo un valor de sólo de 34.7%, muy bajo si se compara con el 80%, que es generalmente aceptado. Con ese nivel de poder, se tiene que $\beta=65.3\%$, una alta probabilidad de no rechazar H_0 , cuando en realidad es falsa. Así que se procede a ajustar los datos para continuar con el análisis estadístico, lo cual se señala en el anexo B.

El grupo etario que obtuvo la mayor proporción en la muestra fueron los pacientes entre los 46 y 55 años. El 65% de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria menor a 10 días, cuando la estancia promedio se calculó en 9.8 días (DE =14.46 días), generando una mediana de 7 días, ya que únicamente un paciente estuvo 90 días internado.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que, entre todos los ingresos de los pacientes estudiados, la valoración clínica fue con oxígeno suplementario con puntas nasales o mascarillas. Al realizar la valoración clínica de los pacientes participantes en el estudio, en el momento de egreso o cuando se presentó deterioro de estado clínico, en ocho ocasiones se reportó la muerte del paciente. Obteniendo una tasa de mortalidad del 25%. En estos casos, el 62.5% se le aplicó colchicina y al restante no le fue aplicada. Por otra parte, en 40% de los pacientes estudiados se encontró un porcentaje de eficacia mayor a 81.1 %; lo cual se puede observar en la tabla 4.

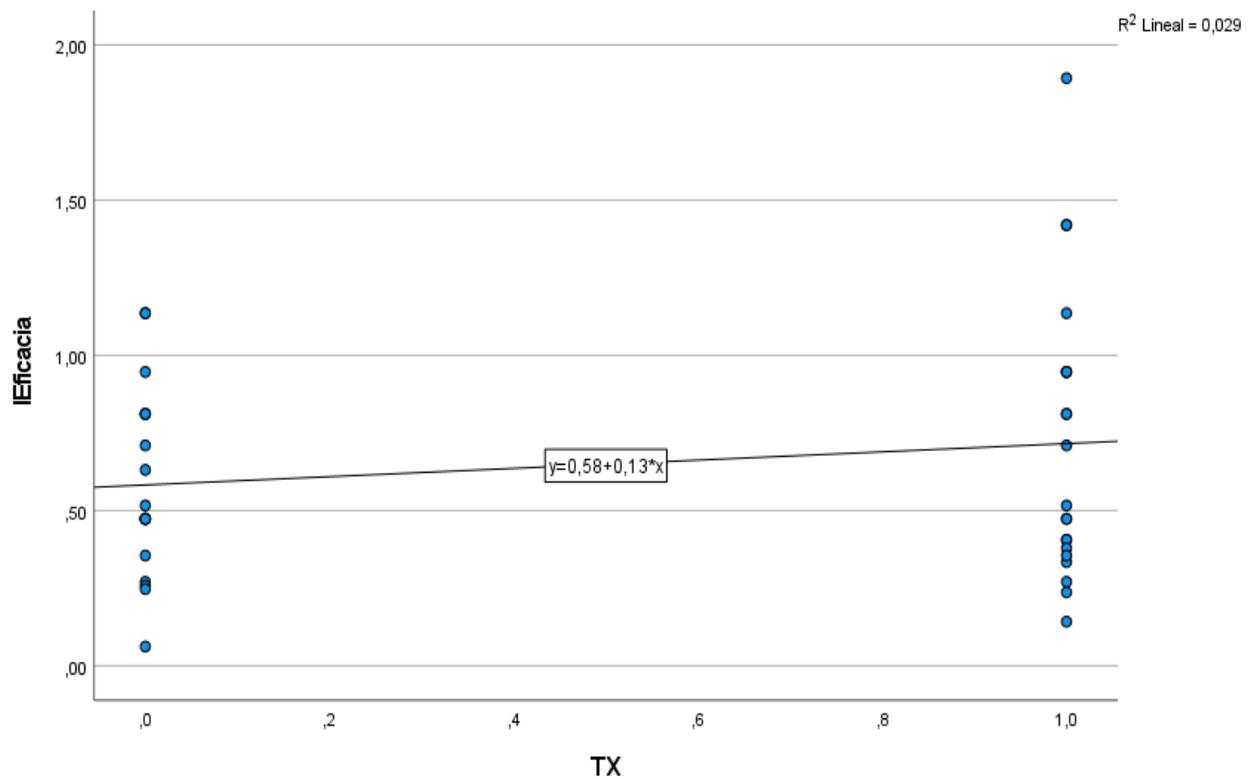
Tabla 4. Frecuencias de los casos estudiados, considerando criterios de corte.

EDAD (Agrupada) No. de casos observados	TX Con o sin Colchicina	SEXO		ESTANCIA (Agrupada)		Eficacia (%)		MORTALIDAD		% n=40
		Masculino	Femenino	<10 días	>=10 días	< 81.1%	>= 81.1%	No	Si 8	
		23 (57.50%)	17 (42.50%)	26 (65%)	14 (35%)	25 (60%)	15 (40%)	32 (75%)	8 (25%)	
<=35 años	Sin TX	1	0	1	0	0	1	1	.	20%
	Con TX	2	2	4	0	0	4	4	.	80%
5	Total	3	2	5	.	.	5	5	.	13%
36-45 años	Sin TX	1	3	3	1	2	2	4	0	44%
	Con TX	3	2	3	2	4	1	3	2	56%
9	Total	4	5	6	3	6	3	7	2	23%
46-55 años	Sin TX	3	2	2	3	4	1	4	1	45%
	Con TX	5	1	3	3	5	1	4	2	55%
11	Total	8	3	5	6	9	2	8	3	28%
56-65 años	Sin TX	0	2	0	2	2	0	2	0	33%
	Con TX	3	1	2	2	3	1	3	1	67%
6	Total	3	3	2	4	5	1	5	1	15%
66-75 años	Sin TX	2	2	3	1	3	1	2	2	100%
4	Total	2	2	3	1	3	1	2	2	10%
>75 años	Sin TX	2	1	3	.	2	1	3	.	80%
	Con TX	1	1	2	.	0	2	2	.	20%
5	Total	3	2	5	.	2	3	5	.	13%
Totales	Sin TX	9	10	12	7	13	6	16	3	47.5%
40	Con TX	14	7	14	7	12	9	16	5	52.5%

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. **TX:** Tratamiento.

Al realizar una gráfica de dispersión para calcular el coeficiente de determinación de la relación estudiada, que es la eficacia de los diferentes tratamientos (0 para el tratamiento y 1 para el tratamiento con colchicina), se observa una ligera inclinación de la recta hacia arriba con respecto al origen lo que indica, aunque mínima la diferencia ($R^2= 2.9\%$), el efecto de la inclusión de la colchicina es positivo en la eficacia. se puede apreciar en la gráfica 1.

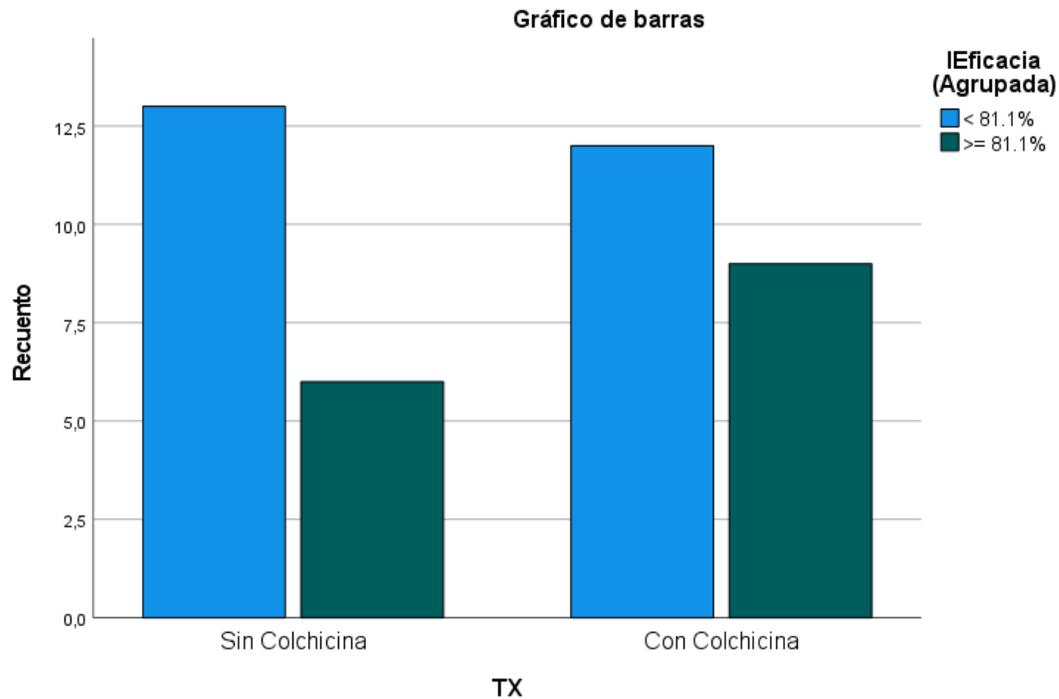
Gráfica 1. Coeficiente de determinación para el tratamiento.



Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. TX: Tratamiento, 0. Tratamiento habitual; 1. Tratamiento habitual + colchicina.

Lo anterior es una muestra de que no se tomó una decisión equivocada al rechazar la hipótesis nula. En la gráfica 2, se muestra la frecuencia en que los casos estudiados presentaron una eficacia del tratamiento mayor a 81.1%

Gráfica 2. Frecuencia en que los casos estudiados presentaron una eficacia del tratamiento mayor a 81.1%.



Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. **TX:** Representa la clasificación del tratamiento suministrado, **Eficacia** (Agrupada). Es el índice de eficacia, expresado en porcentaje $\geq 81.8\%$ que se alcanzó luego de que el paciente hubo recibido un tipo de tratamiento al azar.

La gráfica anterior muestra que la frecuencia de eficacia del tratamiento $> 81.1\%$ fue mayor en los pacientes que se trataron con colchicina. Al mismo tiempo, el tratar a los pacientes de manera habitual obtuvo una mayor frecuencia de casos con una eficacia menor al 81.1%.

El primer objetivo específico para este trabajo es comparar el estado clínico en pacientes tratados con colchicina en comparación con la atención estándar de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec. Para ello, en la tabla 3 se presenta la frecuencia de casos que se presentaron para cada uno de los valores posibles que puede tomar variable de valoración clínica final (VCF). En esta muestra, en la VCF se presentaron tres

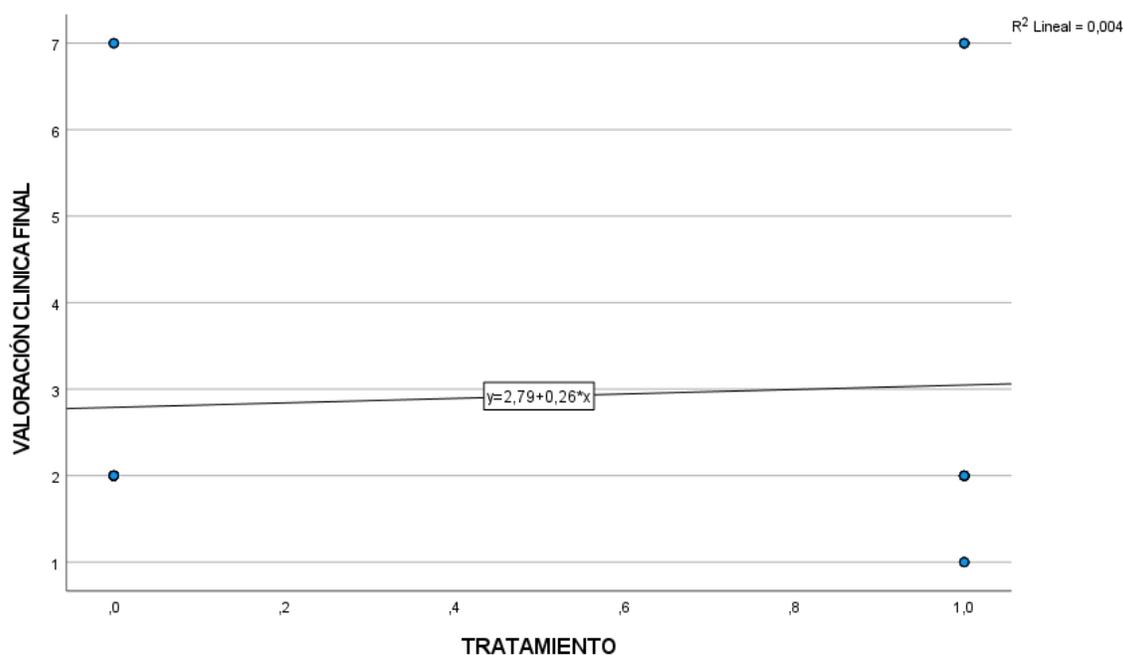
formas de egreso, 2 de ellas se presentaron en el tratamiento habitual, y 3 en el que suministra colchicina. Destaca que con el tratamiento de colchicina, 3 pacientes tuvieron un egreso ambulatorio sin oxígeno, y que sin colchicina no tuvo ningún paciente egresado en esta clasificación.

Tabla 3. Valores presentes en la muestra para la Valoración Clínica Final (VCF).

		Tx Sin Colchicina	Tx Con Colchicina	Total
VCF	Ambulatorio sin O2	0	3	3
	Ambulatorio con O2	16	13	29
	Muerte	3	5	8
Total		19	21	40

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. **TX.** Clasifica el número de pacientes que recibieron colchicina y los que no. **VCF.** Clasifica el último estado clínico registrado para los pacientes

Gráfica 3. Coeficiente de determinación para la valoración clínica final.

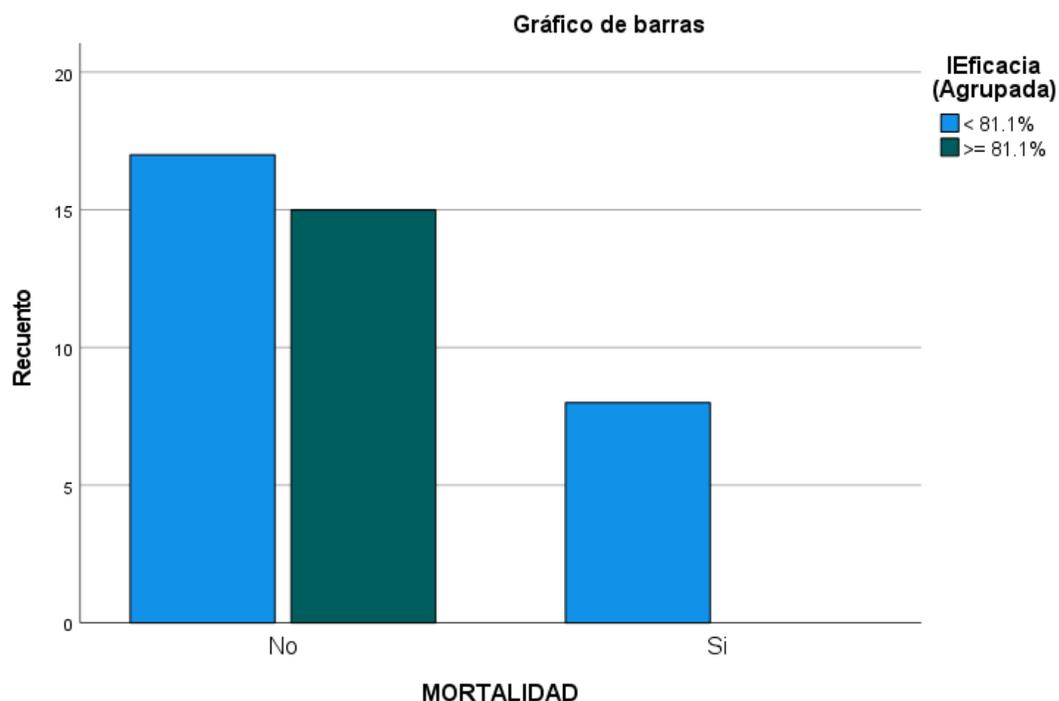


Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. TX: Tratamiento, 0. Tratamiento habitual; 1. Tratamiento habitual + colchicina.

Como se ve en la gráfica 3, aunque casi imperceptible sí hay una diferencia indicada por $R^2= 0.4\%$ indicando un mayor VCF para egresos del tratamiento con colchicina, sin establecer que sea la aplicación de la colchicina la que lo haya causado.

Para cubrir el objetivo 2, que consiste en comparar la mortalidad en pacientes tratados con colchicina en comparación con la atención estándar de pacientes hospitalizados del 1 de Julio al 30 de octubre de 2020 con infección por COVID-19 confirmada sin ventilación mecánica invasiva del Hospital General de Jilotepec, se construyó la gráfica 4.

Gráfica 4. Frecuencia de la mortalidad al observar la eficacia agrupada.

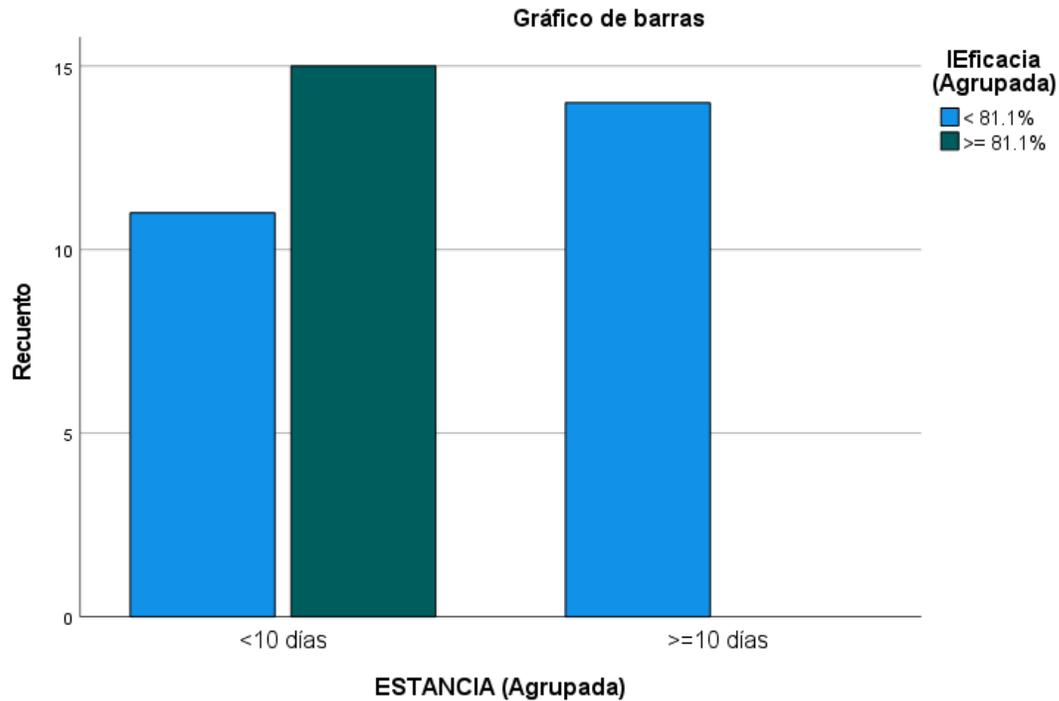


Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. **Mortalidad:** Presenta la frecuencia en que ocurre o no ocurre un fallecimiento en un caso observado, considerando la Eficacia está agrupada en dos categorías. La primera cuando su valor es menor que 81.1% y la segunda cuando es mayor o igual que 81.1%.

En la gráfica 4 se observa que, para los casos estudiados, cuando se presentó un fallecimiento, la eficacia tenía un valor menor a 81.1%, esta asociación obtuvo un p-valor de 0.016 al aplicar en SPSS la prueba exacta de Fisher. Al calcular la

relación entre las dos variables con el coeficiente Spearman, se encuentra una relación inversa de fuerza media con un valor de -0.578 ($p < 0.001$).

Gráfica 4. Frecuencia en que la eficacia se presenta menor a 81.1% considerando el total de días de estancia hospitalaria.



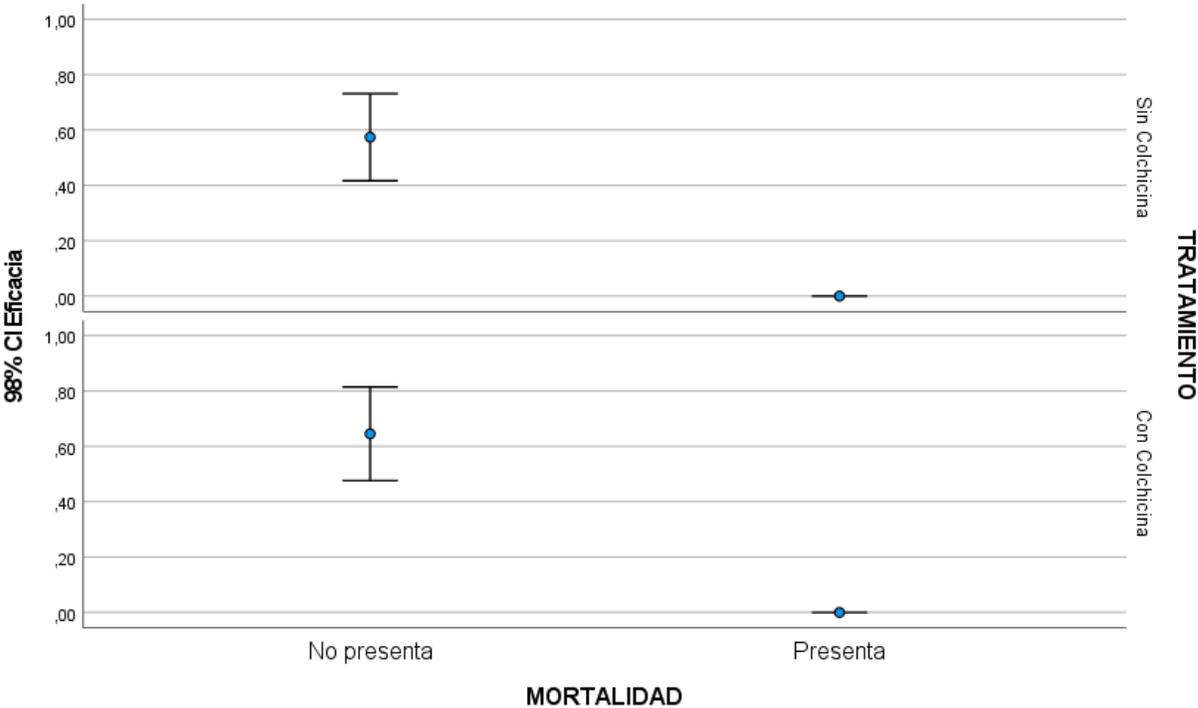
Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. **Estancia:** Presenta en forma agrupada el número de días de la estancia hospitalaria. **Eficacia:** Señala el número de casos en que se presentó una eficacia <81.1% o >=81.1%

La gráfica también muestra un indicio que soporta la sospecha de la existencia de una relación entre las variables observadas, que provocó el agrupamiento y al hacer la prueba exacta de Fisher, se corrobora que tienen una asociación lineal que es estadísticamente significativa ($p=0.001$). Al estudiar la relación con el coeficiente de Spearman se encuentra también una relación inversa de fuerza media, obteniendo un valor de -0.600 ($p < 0.001$).

El origen de este cambio se puede observar en la gráfica 5, que muestra más detalles del comportamiento de los datos al reportar en los datos agrupados la eficacia. Por ejemplo, se observa que en los dos grupos se presentaron fallecimientos. Se observa además que entre quienes no presentan mortalidad y

recibieron tratamiento con colchicina, la eficacia se encuentra por arriba del 60% y para quienes no recibieron colchicina, la eficacia fue un poco menor que al 60%

Gráfica 5. Eficacia que presentan los tratamientos considerando la mortalidad.

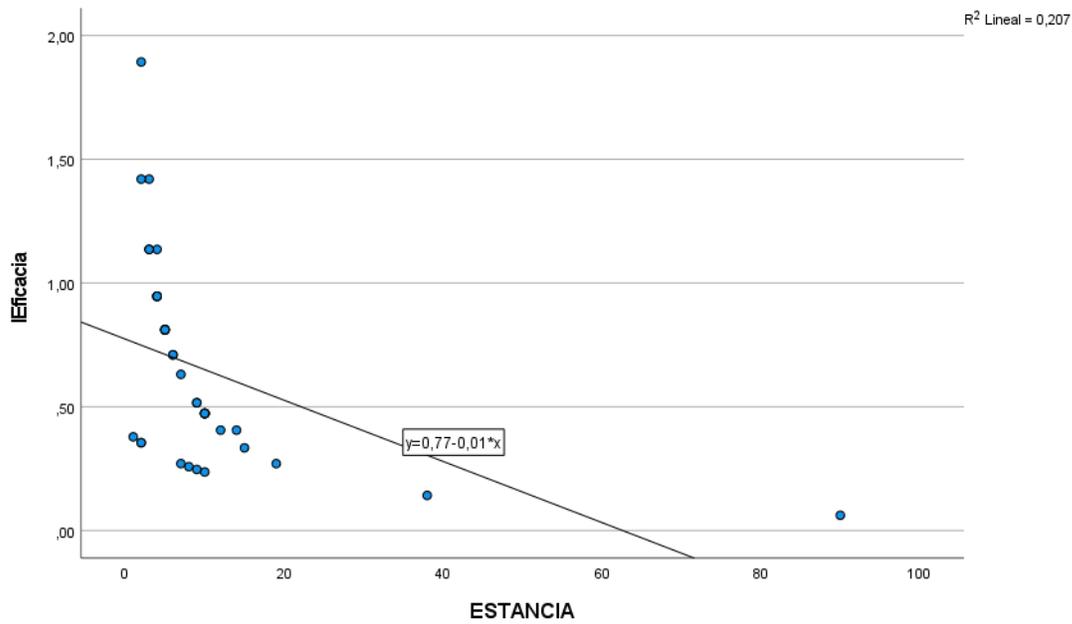


Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro

Y, que para el objetivo 3, al no haber ningún caso que derivó en ventilación mecánica, como se reporta en la tabla 3 no se pudo someter al análisis.

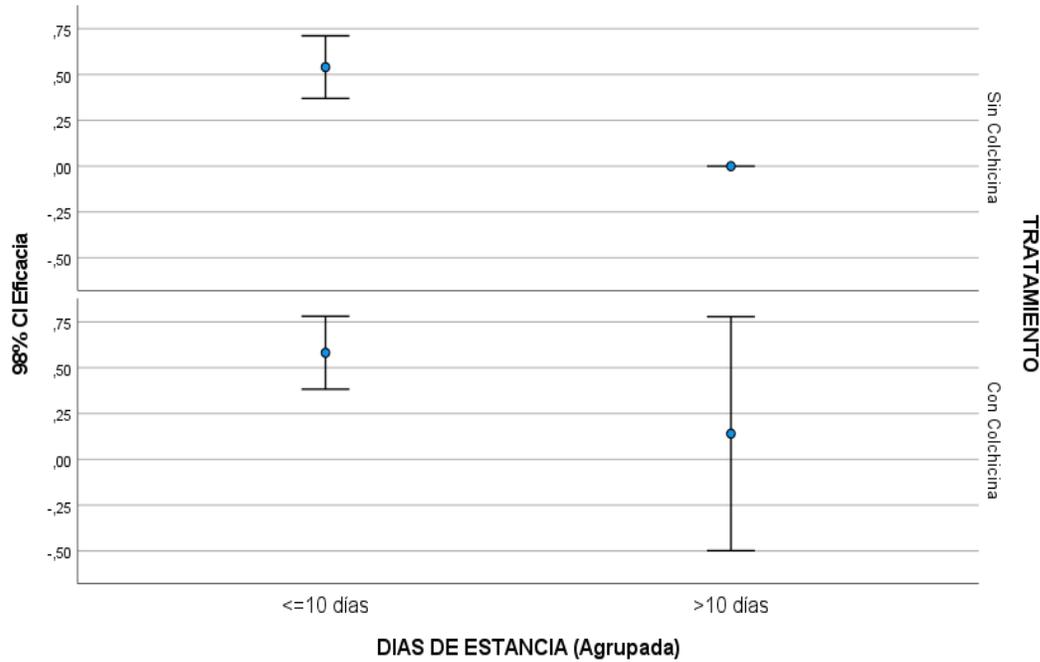
Finalmente, para el cuarto objetivo que requiere establecer la diferencia entre el número de días de estancia hospitalaria entre los grupos estudiados, antes de realizar los ajustes en las variables, se realizó la prueba Exacta de Fisher que arrojó un valor de $p=1$. Después de hacer los ajustes, se realizó el cálculo del coeficiente de determinación entre las variables días de estancia y eficacia, obteniéndose una $R^2=20.7\%$; lo que se interpreta que los días de hospitalización afectan en un quinto el resultado en eficacia.

Gráfica 6. Coeficiente de determinación para la estancia hospitalaria



Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. Estancia: Número de días de hospitalización.

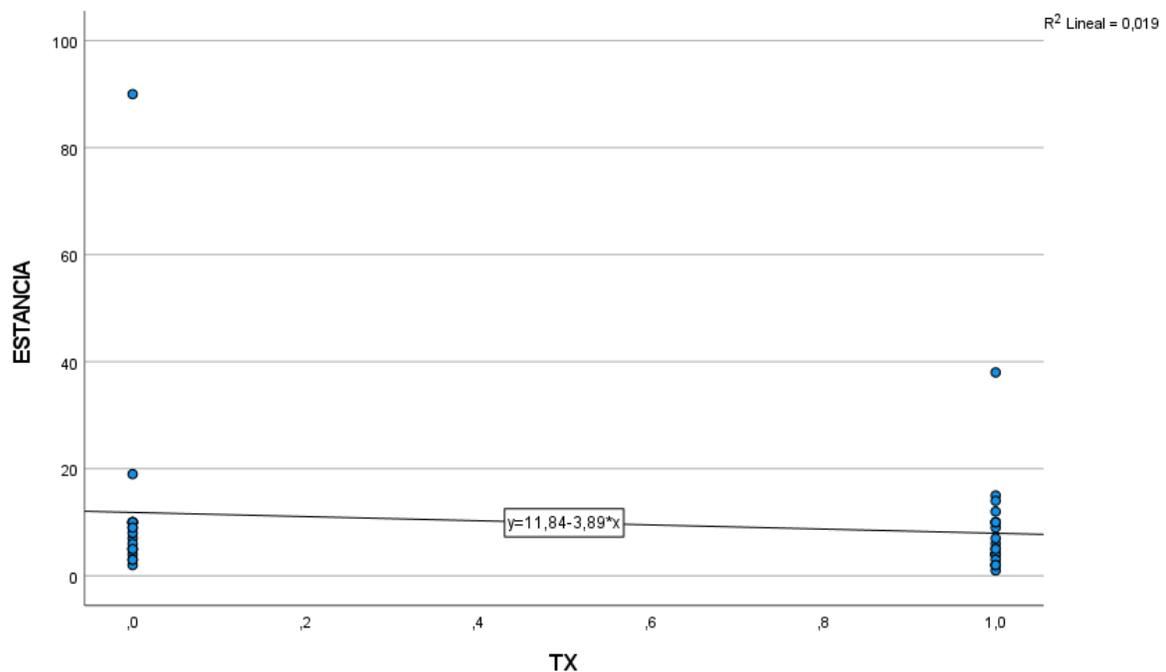
Gráfica 7. Eficacia que presentan los tratamientos considerando días de estancia.



Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro.

Además, al observar la gráfica 7, se aprecian pequeñas diferencias entre los grupos. En la gráfica se observa que la media de la eficacia, en el grupo tratado con colchicina, para los casos observados con no más de 10 días de estancia hospitalaria, rondaba el 60%. Lo que contrasta con la media del grupo de control, más cercana a 50%. En tanto que, para las estancias hospitalarias mayores a 10 días, el grupo tratado con colchicina tuvo su punto máximo de eficacia en 75%, mientras que en el grupo control, la eficacia fue 0%.

Gráfica 8. Coeficiente de determinación para Tx /estancia hospitalaria



Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro.

En la gráfica 8, se puede observar que si bien la diferencia de días de estancia que provocó el tratamiento aplicado fue muy pequeña ($R^2=1.9\%$), los pacientes a los que se aplicó la colchicina tuvieron una estancia hospitalaria menor que la que tuvieron los que recibieron el tratamiento habitual.

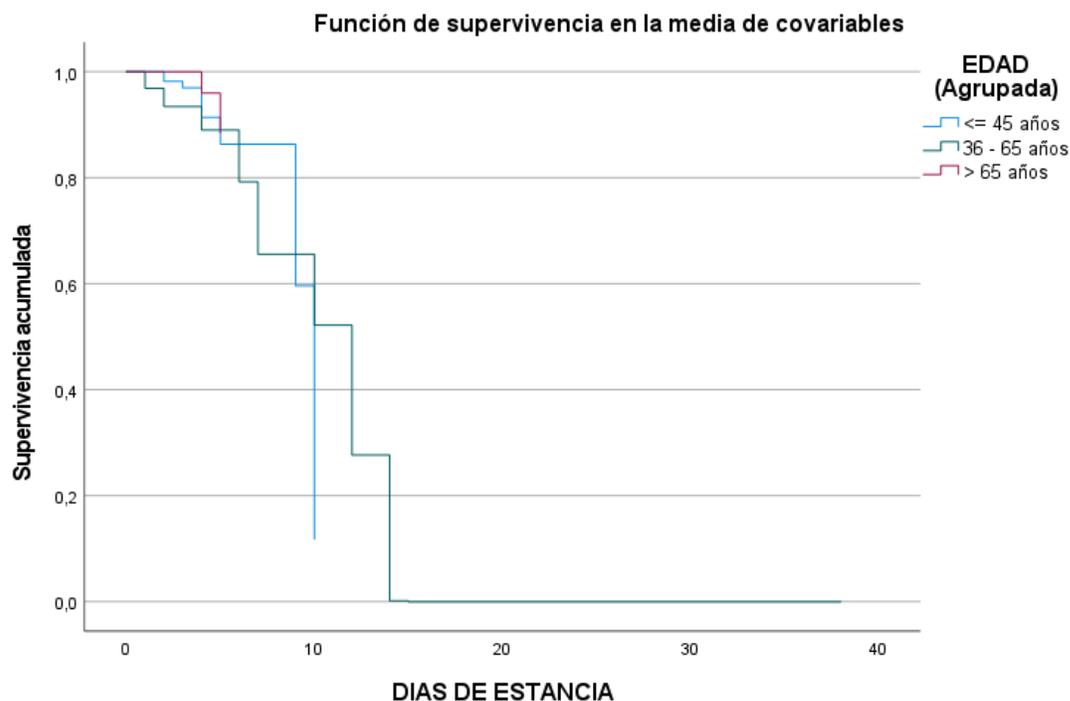
Para el objetivo secundario, que consistía en determinar los efectos adversos asociados al uso de la colchicina, no se encontraron efectos adversos en los participantes de la muestra en los que se aplicó colchicina.

Ahora bien, con la evidencia desarrollada al ir cubriendo los objetivos específicos de la investigación, revisaron otros métodos aplicados para el estudio de riesgo de utilizar un tratamiento alternativo al habitual, y se encontró que las variables de supervivencia son las que cuantifican el tiempo que transcurre desde la entrada del sujeto al estudio, hasta que se produce un evento, que puede ser o no la mortalidad; lo que quedó establecido en la variable de la valoración clínica final (VCF).

Por otra parte, al tenerse el registro de días de estancia hospitalaria, existe la posibilidad de aplicar la regresión de Cox, que es un modelo de regresión de riesgos proporcionales. Esta función está incluida en el menú de herramientas de Supervivencia de SPSS. Así que se procedió a ingresar los datos al menú para establecer las relaciones teóricas y dar inicio a la ejecución de la regresión, lo que arrojó los siguientes resultados.

Al analizar la relación de la *Eficacia*, con la variable *tratamiento (TX)* y el *tiempo de estancia hospitalaria*, se obtiene una HR = 2.608 (IC95%: 2.287 – 179.87). Este valor es indicativo de que a quien le sea suministrada la colchicina, tendrá un 72% más de probabilidad de que la Eficacia se encuentre por arriba de 81.1% en el siguiente intervalo temporal. Este es un hallazgo estadísticamente significativo, en razón de que los índices de confianza no pasan por la unidad; p-valor =0.004. Por lo tanto, se sostiene que al considerar la variable tiempo, contenida en la variable días de estancia hospitalaria, existe evidencia estadísticamente significativa para rechazar la hipótesis nula (Ho) y aceptar que la aplicación de colchicina es eficaz para el tratamiento de pacientes hospitalizados (p<0.001). El valor de la media de la Eficacia=0.492. En la gráfica 9, observe cómo son diferentes los tiempos para los que se hacen cambios, en la función de supervivencia, dependiendo del tipo de grupo etario al que se observa.

Gráfica 9. Función supervivencia de la Eficacia.

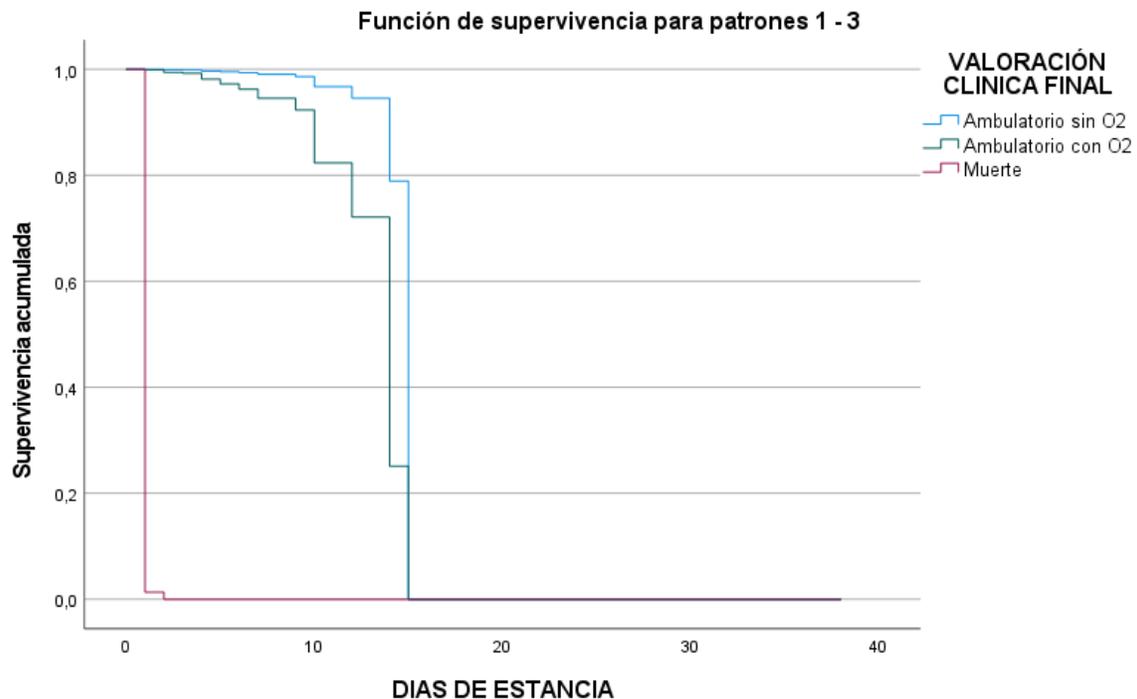


Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. La **supervivencia** disminuye en razón del paso del tiempo en **Estancia**: El número de días de estancia hospitalaria.

En cuanto a la hipótesis alternativa, como ya se señaló los efectos adversos de la colchicina fueron inexistentes en los 40 pacientes estudiados, por lo que no hay elementos estadísticos para establecer ninguna conclusión.

Entrando a resolver objetivo específico 1, que refiere comparar el estado clínico final en pacientes tratados con colchicina contra el estado clínico final de quienes recibieron el tratamiento habitual; se encuentra un HR= -7.927 (IC95%: 0.000-0.488). Es decir, con el tratamiento con colchicina, hay 90.5% de probabilidad de que un paciente de un grupo etario de mayor edad, habiendo ingresado con una clasificación de ambulatorio con oxígeno (2), pueda egresar como ambulatorio sin oxígeno (1).

Gráfica 9. Función supervivencia de la valoración clínica final según días de estancia hospitalaria.



Fuente: Elaboración propia con datos recolectados en la hoja de registro. La **supervivencia** disminuye en razón del paso del tiempo en **Estancia**: El número de días de estancia hospitalaria.

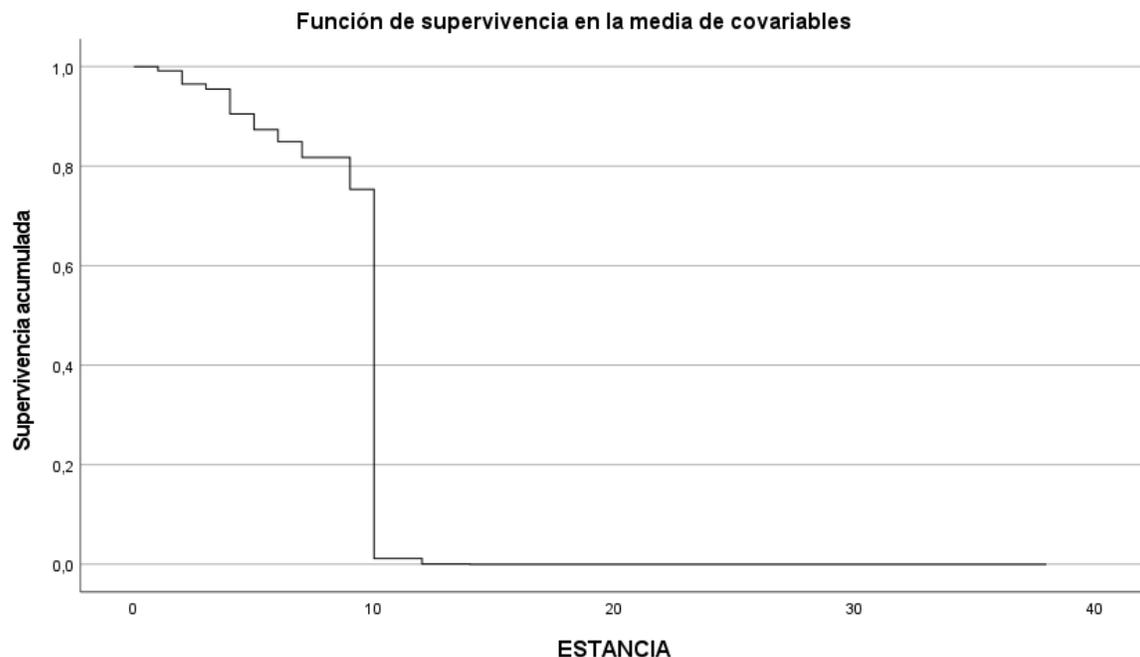
El objetivo específico 2, requiere comparar la mortalidad en pacientes tratados con colchicina contra aquella obtenida de pacientes con el tratamiento habitual. Tampoco se encontró significancia estadística en todo el modelo ($p=0.838$).

En cuanto al objetivo específico 3, anteriormente ya se mencionó que los pacientes no tuvieron ninguna incidencia de necesidad de ventilación mecánica, por ello no se puede realizar ningún análisis estadístico.

Finalmente, para el objetivo 4 que requiere realizar una comparación entre los días de estancia hospitalaria de quienes recibieron el tratamiento de colchicina y quienes recibieron el tratamiento habitual. Luego de aplicar la regresión Cox, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos

($p < 0.001$). Estas diferencias son las siguientes: Al recibir el tratamiento de colchicina, el riesgo de una estancia mayor a 10 días es 81.42% menor, esta observación se hace con un (IC95%: 0.000-0.997). El valor de $p = 0.05$; este resultado se encuentra en la zona límite de la aceptación, pero al observar que el límite superior establecido en 0.997 no es mayor a 1, es lo que lo hace significativo estadísticamente, lo que se muestra en la gráfica 10.

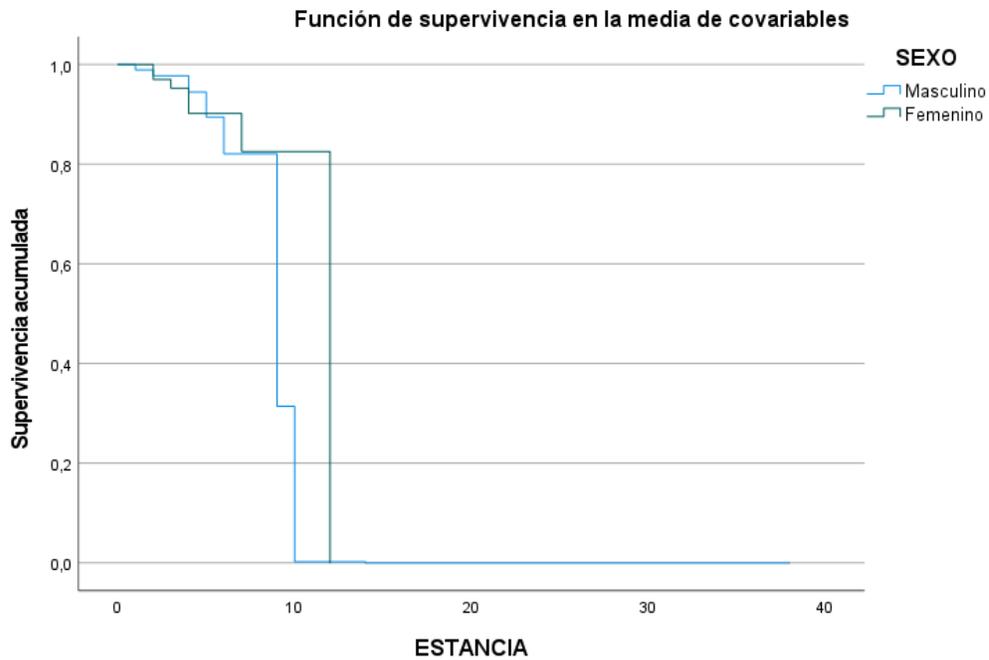
Gráfica 10. Función supervivencia de la estancia hospitalaria



Fuente: Elaboración propia. **Estancia:** Es el número de días en que un paciente se encuentra hospitalizado. **Supervivencia acumulada:** Va disminuyendo en razón del paso del tiempo.

Cuando se observó la variable sexo en este grupo, despliega un valor $RH = -3.956$ (IC95%: 0.001-0.430), lo que implica una probabilidad de 79.82% de que los hombres tengan disminución del riesgo de una estancia mayor a 10 días. Este hallazgo se puede apreciar mejor en la gráfica 11.

Gráfica 11. Función supervivencia de la estancia hospitalaria, observando la variable sexo.



Fuente: Elaboración propia. **Estancia:** Es el número de días en que un paciente se encuentra hospitalizado. **Supervivencia acumulada:** Va disminuyendo en razón del paso del tiempo, **sexo:** indica la función para cada sexo.

Al observar la variable edad en este grupo, despliega un valor $RH = -4.475$ (IC95%: 000-0.907), lo que implica una probabilidad de 81.83% de que los grupos etarios más jóvenes tengan disminución del riesgo de una estancia mayor a 10 días.

9. DISCUSIÓN

La colchicina tiene un excelente perfil de seguridad e inicio rápido de acción, las dosis diarias a largo plazo de hasta dos miligramos por día están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) y las reacciones adversas con implicaciones clínicas, producto de su interacción con otros medicamentos; es generalmente bien tolerada, aunque sí se describen reacciones de intolerancias consistentes en diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, que se presentan en el 10-15 % de los casos y que contribuyen a la interrupción del tratamiento. Usualmente son autolimitados y no se observan con frecuencia con la administración de dosis bajas (0.5-1 mg por día), por ello se definieron dosis bajas para el ensayo que se realizó en esta investigación.

Se sabe que la colchicina debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática avanzada, y en el uso concomitante con ciertos medicamentos con efecto cardiovascular, incluyendo la amiodarona, digoxina, diltiazem y verapamilo, u otros fármacos como la ciclosporina, eritromicina, ketoconazol y claritromicina; con esta última se han reportado interacciones fatales con dosis mayores de 1mg diario de colchicina. La toxicidad puede conducir a serios efectos adversos, incluyendo citopenias, neuropatías, fallo hepático, y rabdomiólisis, particularmente cuando se usan altas dosis en el contexto de insuficiencia renal o hepática. Por ello, en el diseño del ensayo se consideró todos estos datos dentro de sus criterios de exclusión; las cinco investigaciones actuales son muy estrictas en el cumplimiento de los criterios de exclusión del estudio, incluso el ensayo que se realiza en Italia, tiene abierto a la opinión del investigador en la que, si hay una observación que él considere que pueda poner en riesgo inaceptable al paciente, lo excluya del estudio. Esto debiera poner en alerta a cualquier investigador que realice ensayos para el estudio de colchicina, por ello se recopilaron otros criterios de exclusión que se definieron en varias investigaciones, para delimitar el ensayo en esta investigación, sin potencial de procreación,

pacientes con ventilación mecánica invasiva, alergia a colchicina, tasa de filtrado glomerular, PAFI menor de 150.

La colchicina por sus propiedades antiinflamatorias y anti proliferativas, y por su amplia disponibilidad, así como por los limitados efectos secundarios asociados a ella, si no se presentan cuadros como los especificados en los criterios de exclusión, ha contribuido a que varios ensayos clínicos se realicen en la actualidad con el objetivo de evaluar su utilidad en el contexto de atender a los pacientes de COVID-19. El análisis de datos confirmó que la colchicina no causó efectos secundarios en los pacientes a quienes se les administró.

La colchicina media su efecto antiinflamatorio al inhibir la polimerización de tubulina y se ha demostrado que atenúa la disposición y activación del inflamasoma NLRP3 de los macrófagos in vitro e in vivo. Debido a estos efectos compuestos, se ha recomendado el uso de colchicina para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por fibrosis o inflamación tisular prominente. Tiene el potencial de usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Además, la colchicina tiene propiedades antivirales y propiedades anti-neutrófilos. Más recientemente se identificó su capacidad para suprimir la infección in vitro del coronavirus humano NL63 al influir en la replicación del genoma viral del SARS-CoV-2. La lesión pulmonar aguda, el intento de reparación por fibroproliferación y la remodelación pulmonar ocurren en la enfermedad por COVID-19, al igual que ocurre en otras infecciones por coronavirus. Esto conduce a un aumento potencial del riesgo de fibrosis pulmonar como secuela de COVID-19. Hasta el momento no se ha encontrado una terapia dirigida probada contra la fibrosis pulmonar ocasionada por el SARS CoV 2, las medidas se enfocan en la reducción del riesgo dirigidas a limitar la gravedad de la enfermedad y proteger el pulmón de otras lesiones incidentales (44).

Lo que hay que destacar de todo lo anterior es que la colchicina ha demostrado ser útil para enfermedades capaces de producir fibrosis, y siendo que una secuela importante de la enfermedad por SARS-CoV-2 es la fibrosis pulmonar, sería

importante tomar a consideración el efecto que tendría para la prevención de dicha secuela, y lograr reincorporar al individuo en su medio lo más pronto posible, y con la menor afectación de su calidad de vida.

En concordancia con lo expuesto en el párrafo anterior, hay que resaltar que en los pacientes del grupo al que se les aplicó el tratamiento habitual + colchicina, se observó que fueron los que llegaron a tener egresos ambulatorios sin oxígeno, lo que no sucedió con los pacientes del grupo de control. De modo que, si este hallazgo es consecuencia de las conocidas propiedades antiinflamatorias y anti proliferativas de la colchicina, bien podría establecerse como una nueva línea de investigación e incluso indagar si podría utilizarse en terapia dirigida contra la fibrosis pulmonar ocasionada por el SARS CoV 2.

Ahora bien, aunque la mayoría de los ensayos se encuentran en diferentes etapas, sólo se tienen resultados del griego en el que se comparan sus resultados obtenidos con los resultados obtenidos en este ensayo; el número de observaciones en el ensayo griego son $n=180$, en este ensayo son $n=40$; obteniéndose los siguientes resultados, los 2 grupos de tratamiento fueron muy similares en términos de características demográficas, este hallazgo sobre la similaridad entre los grupos también se presentó en este estudio, en algunas características demográficas, estado clínico en la presentación y valoración final. En el estudio griego, la mediana (IQR) de la puntuación clínica inicial fue de 4 (3-4) en ambos grupos. En tanto, en la muestra aquí estudiada, la puntuación clínica inicial para ambos grupos fue de 2 (hacia el rango 5 y al 6). La mediana de la duración de la hospitalización (IQR) en el estudio griego fue de 12 (9-22) días en los grupos de colchicina y 13 (9-18) días en el grupo de control ($P = 0.91$); mientras que en este trabajo se encontró una mediana de 5 (2-8) días entre los casos del grupo de colchicina y 5 (2-20) días en el grupo de control ($p=0.426$, $P=0.35$). En contraste a lo ocurrido en este trabajo, en el estudio griego no se perdieron pacientes durante el seguimiento. Como conclusión del estudio griego, se observó que los pacientes que recibieron colchicina habían mejorado de modo estadísticamente significativo en el tiempo

hasta el deterioro clínico. No hubo diferencias significativas en los niveles de troponina cardíaca de alta sensibilidad o de proteína C reactiva; en relación a este último resultado, en este estudio no se incluyó ese tipo de variables dentro de las observaciones, quizá convendría incluirlos en una futura línea de investigación. Otras variables que no se registraron y serían importantes de registrar son temperatura corporal de 37.5 ° C o más y 2 o más de los siguientes: tos sostenida, dolor sostenido garganta, anosmia y / o ageusia, fatiga y / o cansancio, y presión parcial de oxígeno arterial inferior a 95 mm Hg en el aire ambiente.(33); desaturación de oxígeno ($SpO_2 \leq 93$). (40); portador de diabetes mellitus, hipertensión no controlada (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg), enfermedad respiratoria conocida (incluido asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), insuficiencia cardíaca conocida, enfermedad coronaria conocida, fiebre de $\geq 38.4^\circ C$ en las últimas 48 horas, disnea al momento de la presentación, bicitopenia, pancitopenia o la combinación de un alto recuento de neutrófilos y un bajo recuento de linfocitos. (41).

10. CONCLUSIONES

La eficacia del uso de colchicina vs COVID-19 se basa en que, al suministrarla, el riesgo de que el paciente tenga una estancia mayor a 10 días es de 81.42% menor que si no lo recibiera (IC95%: 0.001-0.997); es decir es un factor protector contra estancias hospitalarias largas.

La probabilidad de que los hombres se beneficien de la disminución del riesgo de una estancia hospitalaria larga es de 79.82%; en tanto que, la probabilidad de que los beneficiados sean los grupos etarios más jóvenes es de 81.83%.

11. RECOMENDACIONES

- Derivado de la prueba de Potencia de la muestra estudiada, se pudo calcular el tamaño de la muestra necesaria para tener una $P= 0.8$, un nivel generalmente aceptado, una $\text{Alpha}= 0.05$ y $\beta= 0.2$. Para lo cual se requeriría una muestra de 342, es decir 171 personas por grupo de estudio.
- Dos estudios de los cinco que actualmente se encuentran en progreso sobre la colchicina, hacen estudios únicamente en población de ≥ 70 años y más; sería conveniente acotar el rango de edades de estudio.
- Convendría en futuras líneas de investigación para estudiar la eficacia de la colchicina cuando se introduce en las primeras etapas de infección.
- Convendría en futuras líneas de investigación incorporar elementos como evaluar el efecto del tratamiento con colchicina sobre biomarcadores cardiacos e inflamatorios y los resultados clínicos en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- Observar más factores que sólo días de estancia hospitalaria y complicaciones que puede tener la colchicina nos ayudaría a entender con mayor detalle la eficacia del tratamiento.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. En: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editores. Coronaviruses: Methods and Protocols [Internet]. New York, NY: Springer; 2015 [citado 5 de agosto de 2020]. p. 1-23. (Métodos en biología molecular). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
2. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. mayo de 2020;13(5):667-73.
3. Jimenez KM. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19 [Internet]. CVOED - Centro virtual de operaciones en emergencias y desastres. [citado 13 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://cvoed.imss.gob.mx/lineamiento-para-la-atencion-de-pacientes-por-covid-19/>
4. Mendoza-Ticona A, Mesias GV, Aquehua AQ, Chacaliza BC, Loli GG, Cruz CA, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. *ACTA MEDICA Peru* [Internet]. 15 de mayo de 2020 [citado 13 de agosto de 2020];37(2). Disponible en: <http://www.amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/968>
5. http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf.
6. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(3):563.
7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 10 de julio de 2020 [citado 4 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
8. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 13 de mayo de 2020 [citado 3 de diciembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267177/>
9. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. abril de 2020;92(4):433-40.
10. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10225):689-97.

11. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 10 de febrero de 2020;41(2):145-51.
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
13. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020 - Volume 26, Number 5—May 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [citado 4 de agosto de 2020]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198_article
14. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp [Internet]*. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
15. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp*. 27 de mayo de 2020;
16. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr*. 1 de julio de 2020;87(7):537-46.
17. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*. 15 de mayo de 2020;368(6492):779-82.
18. Evidence for a coiled-coil structure in the spike proteins of coronaviruses. *J Mol Biol*. 20 de agosto de 1987;196(4):963-6.
19. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med [Internet]*. 5 de junio de 2020 [citado 18 de agosto de 2020];9(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356953/>
20. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc)*. 28 de agosto de 2020;155(4):143.
21. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 8 de mayo de 2020;1-18.

22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* abril de 2020;8(4):420-2.
23. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74.
24. R W, Vm C, W G, M S, S Z, Ma M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [Internet]. Vol. 581, *Nature.* Nature; 2020 [citado 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235945/>
25. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10229):1033-4.
26. Crow MK, Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000336.
27. Características inmunopatológicas de los casos de enfermedad por coronavirus 2019 en Guangzhou, China | medRxiv [Internet]. [citado 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034736v1>
28. Li L, Zhang B, He B, Gong Z, Chen X. Critical patients with coronavirus disease 2019: Risk factors and outcome nomogram. *J Infect.* 1 de junio de 2020;80(6):e37-8.
29. SP Immune System - Cells that Protect | AAAAI [Internet]. The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. [citado 6 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/immune-deficiencies-library/SP-immune-system>
30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 15 de 2020;395(10223):497-506.
31. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* :1.
32. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-2.
33. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With

Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 de junio de 2020;3(6):e2013136-e2013136.

34. Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A, Parra-Medina R. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatol Clin* [Internet]. 16 de mayo de 2020 [citado 11 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229928/>
35. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. julio de 2008;10(3):218-27.
36. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. mayo de 2020;94:128-32.
37. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine --- update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. diciembre de 2015;45(3):341-50.
38. Solovyov VD, Mentkevich LM. The effect of colchicine on viral interference and interferon formation. *Acta Virol*. julio de 1965;9(4):308-12.
39. Reizin FN, Roikhel' VM. [Effect of colchicine on virus-induced interferon synthesis in chick embryo cells]. *Tsitologiya*. 1978;20(1):87-91.
40. The ECLA PHRI COLCOVID Trial. Effects of Colchicine on Moderate/High-risk Hospitalized COVID-19 Patients. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 11 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480>
41. Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 11 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322682>
42. University of California, Los Angeles. Randomized, Open-Label, Controlled Trial of Colchicine to Reduce Cardiac Injury in Hospitalized COVID-19 Patients (COLHEART-19) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 may [citado 10 de agosto de 2020]. Report No.: NCT04355143. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355143>
43. Maggiore U. Colchicine to Counteract Inflammatory Response in COVID-19 Pneumonia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 jul [citado 10 de agosto de 2020]. Report No.: NCT04322565. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322565>
44. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020

Aug 10;2020:6175964. doi: 10.1155/2020/6175964. PMID: 32850151; PMCID:
PMC7439160.

13. ANEXOS

Anexo A.

1. Hoja de registro de datos

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	NOMBRE	SEXO	EDAD	VALORACIÓN CLINICA (INGRESO)	VALORACIÓN CLINICA (EGRESO)	DIAS DE ESTANCIA	TRATAMIENTO	PCR	ALERGIAS	TFG <30	INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA	MANIF INTESTINALES	
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Este documento tiene como objeto solicitar su autorización para recibir tratamiento complementario con colchicina durante su hospitalización y que la información pueda ser utilizada con fines diagnósticos en investigación biomédica.

Es importante que lea detenidamente esta hoja de consentimiento informado, que entienda su contenido y el objeto de esta y que, en su caso, haga todas las preguntas que crea preciso acerca de la misma.

La finalidad del estudio es dotar a los investigadores de información para que puedan desarrollar avances en el terreno del conocimiento sobre el manejo de los pacientes con coronavirus, y disponer en un futuro de mejores herramientas terapéuticas.

La autorización para utilizar este tratamiento es voluntaria por lo que, si Ud. da el consentimiento para su uso, en cualquier momento puede revocarlo. En caso de producirse esta revocación ello no supondrá ningún cambio en la relación con su médico ni perjuicio alguno en su diagnóstico /tratamiento y/o seguimiento. En caso de revocación el resultado de su estudio dejará de formar parte de la investigación, aunque los datos obtenidos hasta ese momento sí formarán parte de la misma.

Los datos personales que se recojan sobre Ud, serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose los mismos únicamente de acuerdo con los objetivos en el presente comunicado descritos, por lo que cualquier relación entre la muestra y su identidad personal tienen carácter estrictamente confidencial. Asimismo, se informa que los resultados obtenidos, pueden ser publicados en revistas científicas, sin embargo, nunca será facilitada su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle.

Protección de datos y confidencialidad

En el momento que Ud. consienta el uso de colchicina para los fines de investigación aplicada descrito previamente, dicho resultado será sometida a un proceso de disociación. Es decir, sólo será identificado por un número y/o un código constando todos sus datos debidamente codificados. Este código estará bloqueado y en disposición tan solo del investigador principal del proyecto (IP), por lo que los otros investigadores implicados nunca conocerán su identidad o dato alguno que pudiera llegar a identificarle. Sin embargo, los investigadores sí podrán en todo caso acceder a otros datos como su sexo o edad, pero siempre manteniendo la debida confidencialidad conforme a la legislación vigente.

Los datos que se obtengan del análisis de los resultados serán archivados, y formarán parte del estudio / proyecto de investigación manteniéndose durante el desarrollo del mismo.

Yo,....., manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado libremente y consciente la decisión de autorizarla.

Tesista: M.C. Sánchez Pérez Itzel Yoselin
Director de tesis:

Anexo B

Ajuste de variables realizado para continuar con análisis estadístico.

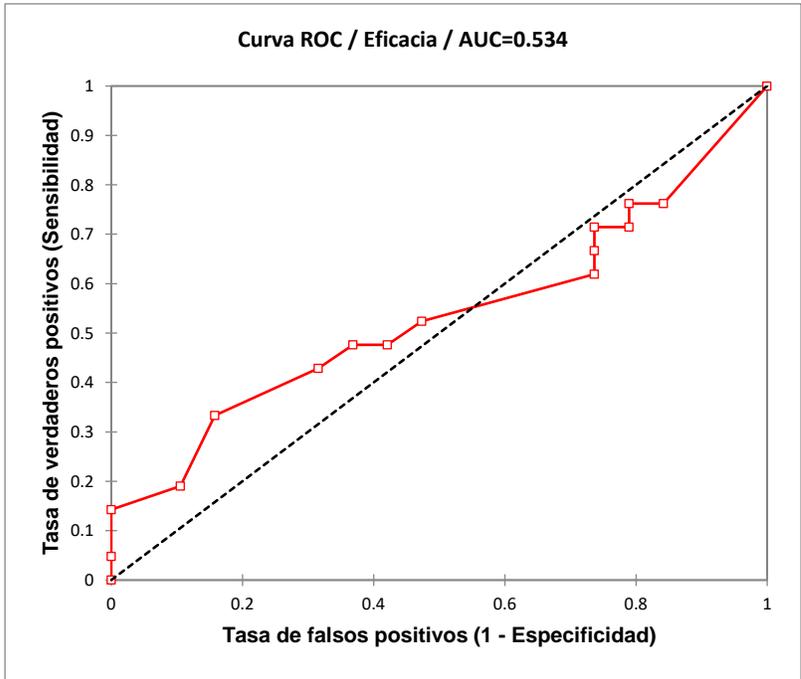
Para ajustar las variables, se realizó el siguiente tratamiento de los datos: Se agrupó la variable edad por grupos etarios arbitrarios, además se realizó la transformación de las variables cuantitativas Estancia Hospitalaria y Eficacia a variables categóricas estableciendo diferentes cortes, para ello se calcularon a través del programa XLSTAT, las curvas ROC que permitieron obtener el punto de corte que asegurara el punto de máxima sensibilidad y espontaneidad para cada variable. En el caso de la variable Eficacia ese valor fue igual a 0,811 en donde Sensibilidad+Especificidad= 1.175 y obtiene una precisión de 0.575. En el caso de la transformación de la variable Estancia Hospitalaria, este punto se encontró en 10 días, a partir del que se obtiene un valor de Sensibilidad+Especificidad= 1.085 y una precisión del 0.525. Estos valores se obtuvieron a partir de la observación de la presencia o no de la colchicina en el tratamiento.

Observaciones para cálculo de Curva ROC Eficacia

Estadísticos descriptivos (Eficacia):

Variable	Observaciones	Obs. con datos perdidos	Obs. sin datos perdidos	Mínimo	Máximo	Mediana	Desv. típica
Eficacia	40	0	40	0.000	1.893	0.590	0.462

TX	Frecuencia	%
0	19	48%
1	21	53%
Prevalencia	0.525	53%

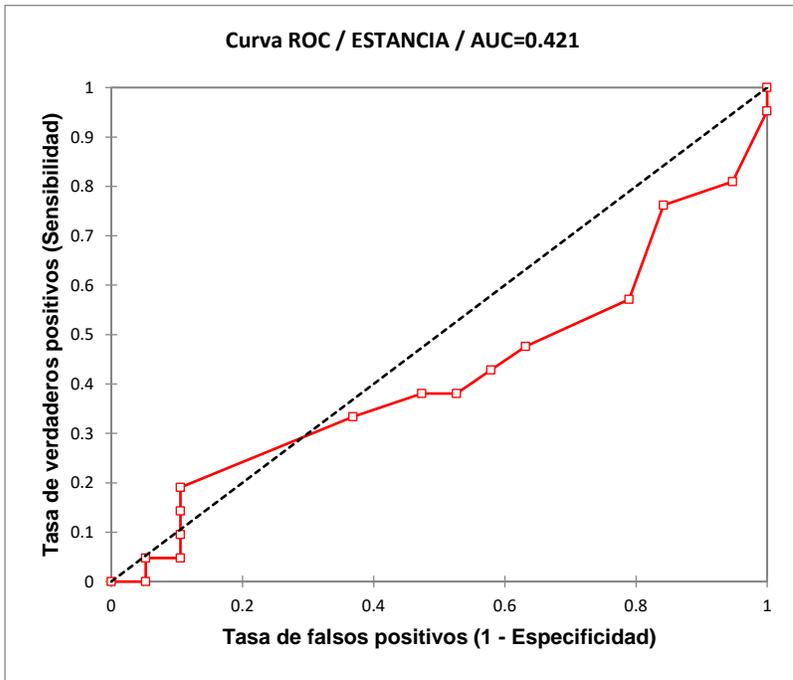


Sensibilidad+Especificidad	Precisión
1.175	0.575
Área bajo la curva	0.534

Estadísticos descriptivos (ESTANCIA):

Variable	Observaciones	Obs. con datos perdidos	Obs. sin datos perdidos	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
ESTANCIA	40	0	40	1.000	90.000	9.800	14.460

TX	Frecuencia	%
0	19	48%
1	21	53%
Prevalencia	0.525	53%



Sensibilidad+Especificidad	Precisión
1.085	0.525
Área bajo la curva	0.421