

Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19

(Datos del 1 de marzo al 31 de mayo de 2020)

Fecha de publicación: 8 de junio de 2020

Índice

Contenido, interpretación y presentación de los datos.....	2
Casos de sospechas de reacciones adversas notificados en España con tratamientos para COVID-19.....	3
Arritmias cardíacas.....	6
Trastornos psiquiátricos.....	8
Trastornos hepáticos.....	10
Trastornos hematológicos.....	11
Trastornos renales.....	13
Pancreatitis.....	13
Recomendaciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para el tratamiento de la COVID-19.....	15
Autores.....	16
Bibliografía.....	17

Desde los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios queremos AGRADECER a los profesionales sanitarios el esfuerzo de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular aquellas que surgen con los tratamientos que se están utilizando en COVID-19.

www.notificaRAM.es
[Directorio Centros Autonómicos de Farmacovigilancia](#)

Contenido, interpretación y presentación de los datos

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), integrado por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), está realizando un seguimiento estrecho de las sospechas de reacciones adversas notificadas con fármacos considerados estrategias terapéuticas potenciales para la infección de SARS-CoV-2¹. Los medicamentos que se están revisando son los siguientes: remdesivir, lopinavir/ ritonavir, hidroxiclороquina, cloroquina, tocilizumab, sarilumab, ruxolitinib, siltuximab, baricitinib, anakinra, interferón beta-1B e interferón alfa-2B.

La base de datos de sospechas de reacciones adversas, denominada FEDRA, recoge todos los casos que los profesionales sanitarios o la ciudadanía notifican en España, bien sea a través de su centro autonómico de farmacovigilancia, o a través de la industria farmacéutica. FEDRA no recoge casos procedentes de ensayos clínicos. El principal objetivo de la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es el de servir como sistema ágil y rápido de identificación de posibles reacciones adversas no identificadas previamente, o cambios en la forma de presentación de reacciones adversas ya conocidas.

En la actualidad no hay ningún tratamiento autorizado indicado para la COVID-19. Se están empleando moléculas de nuevo desarrollo (ej. remdesivir) o medicamentos autorizados en otras indicaciones, algunos de ellos con pautas de administración diferentes a las autorizadas (ej. hidroxiclороquina). Adicionalmente las características basales de los pacientes con COVID-19 difieren de las de aquellos otros que utilizan estos fármacos en sus indicaciones autorizadas, pudiendo afectar también al perfil de reacciones adversas de estos fármacos en dichos pacientes. En esta situación, la información de seguridad disponible es muy escasa, siendo de gran importancia generar de manera precoz información sobre la seguridad de estos tratamientos.

- En las notificaciones de sospecha de reacción adversa, NO hay certeza de que el fármaco sospechoso haya causado la reacción adversa.
- La acumulación de los casos notificados NO puede ser utilizada para calcular la incidencia o para estimar la probabilidad de aparición de reacciones adversas del medicamento.
- La evaluación global de todos los casos notificados de una asociación medicamento-reacción tiene como objetivo únicamente la identificación de potenciales riesgos no conocidos o de cambios en la forma de presentación de las reacciones adversas ya conocidas.

Casos de sospechas de reacciones adversas notificados en España con tratamientos para COVID-19

Hasta el 31 de mayo de 2020 se han registrado en FEDRA un total de 236 casos de sospechas de reacciones adversas en pacientes con COVID-19 tratados con los fármacos objeto de seguimiento.

De los 236 casos, 216 (92%) han sido notificados directamente a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el 8% restante a través de la industria farmacéutica. La mayoría han sido comunicados por profesionales sanitarios (233 casos, 99%) y 19 casos (8%) proceden de estudios. De los 236 casos, 131 proceden de un hospital con un sistema de farmacovigilancia activa que revisa resultados analíticos para detectar posibles reacciones adversas, lo que explica que algunas reacciones adversas estén sobrerrepresentadas como ocurre en los trastornos hepáticos. La mayoría de los pacientes eran adultos (61%) o mayores de 65 años (36%). El 74% de los casos corresponden a varones.

Generalmente los pacientes con COVID-19 reciben combinaciones de varios medicamentos y se pueden considerar sospechosos de haber producido la reacción adversa a todos ellos, sólo a algunos o incluso a otros medicamentos que el paciente estuviera tomando. En algunas ocasiones las reacciones adversas se producen debido a la interacción de varios medicamentos que el paciente está recibiendo; por ejemplo, la administración de lopinavir/ritonavir inhibe la isoforma CYP3A del citocromo P450, por lo que no debería administrarse junto con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas se asocie con reacciones adversas graves.

De los casos notificados, hidroxiclороquina aparece registrado como medicamento sospechoso en 178 casos, lopinavir/ritonavir en 77, tocilizumab en 69, remdesivir en 8, interferón beta 1B en 6, cloroquina en 3, anakinra en 2 y baricitinib en otro caso. No se han recibido notificaciones con interferón alfa 2B, ruxolitinib, sarilumab ni siltuximab. Cabe esperar que los fármacos que más se administran sean los más notificados por lo que un mayor número de casos notificados no es indicativo de mayor riesgo.

La tabla 1 muestra la distribución de los casos para los medicamentos en seguimiento en los que constaba COVID-19 como indicación terapéutica, incluyendo sus combinaciones más frecuentes. Además de estos medicamentos en seguimiento, esta tabla incluye la azitromicina dado que se emplea frecuentemente junto con la hidroxiclороquina. Cabe destacar que también otros fármacos que tomaba el paciente se han considerado en algunos casos sospechosos de haber producido la reacción; estos no se incluyen en la tabla y los más frecuentes han sido ceftriaxona (45 casos), enoxaparina (14 casos), levofloxacino (8 casos) y paracetamol (8 casos).

Fármacos sospechosos utilizados en COVID-19	Casos Notificados
Hidroxiclороquina + Azitromicina	42
Hidroxiclороquina	41
Hidroxiclороquina + Azitromicina + Tocilizumab	30
Hidroxiclороquina + Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir	23
Hidroxiclороquina + Lopinavir/Ritonavir	21
Lopinavir/Ritonavir	21
Tocilizumab	19
Hidroxiclороquina + Tocilizumab	14
Remdesivir	7
Hidroxiclороquina + Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir + Tocilizumab	3
Otras combinaciones	15
TOTAL	236

Tabla 1: Fármacos sospechosos utilizados en COVID-19

De los 236 casos registrados en este periodo, 218 son graves¹ (92%), ya que la notificación de los mismos es prioritaria frente a los casos menos graves. En ellos se describen 446 términos de sospechas de reacciones adversas. Hay que tener en cuenta que un caso puede incluir más de una sospecha de reacción adversa. En la figura 1 se muestra la distribución de todas las sospechas de reacciones adversas agrupadas por órgano o sistema incluidas en las notificaciones para cada uno de los fármacos en seguimiento cuando se han utilizado para el tratamiento de la COVID-19.

¹ Caso grave: cuando resulta mortal, pone en peligro la vida, requiere o prolonga hospitalización, da lugar a una discapacidad significativa o persistente, o a una malformación congénita, y también cualquier otra condición médicamente significativa.

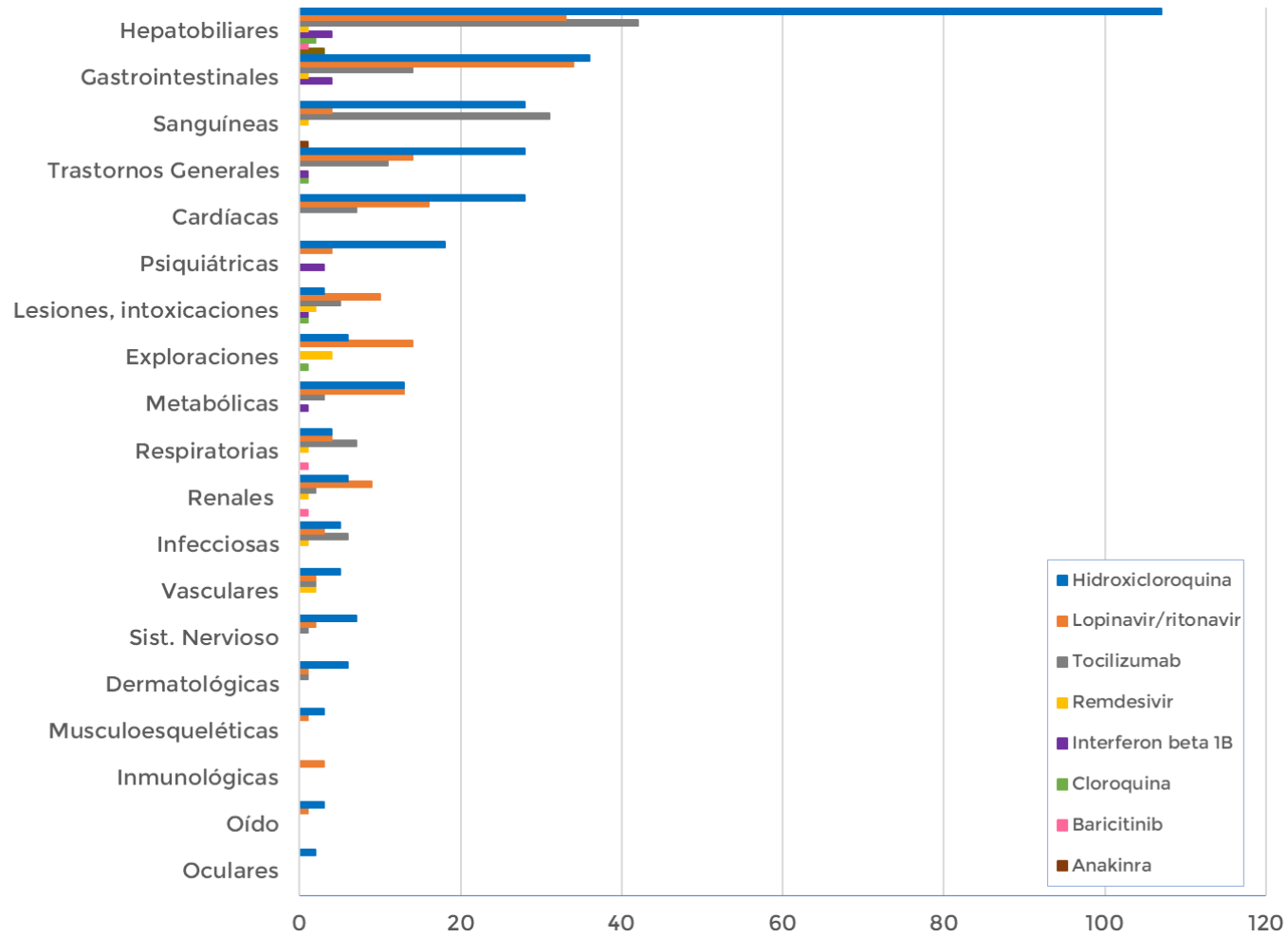


Figura 1: Distribución de las reacciones adversas notificadas por órgano o sistema para cada fármaco en seguimiento utilizado para el manejo de la COVID-19.

Hallazgos más relevantes

Arritmias cardíacas

Se han comunicado 27 casos de arritmias cardíacas que incluyen 35 términos de sospechas de reacciones adversas: Síndrome QT largo (15), muerte súbita (4), bradicardia (3), aleteo auricular (2), fibrilación auricular (2), taquiarritmia (2), parada cardiorrespiratoria (2), bloqueo auriculoventricular de primer grado (1), bloqueo de rama derecha (1), arritmia supraventricular (1), taquicardia ventricular (1) y shock cardiogénico (1) (ver Figura 2).

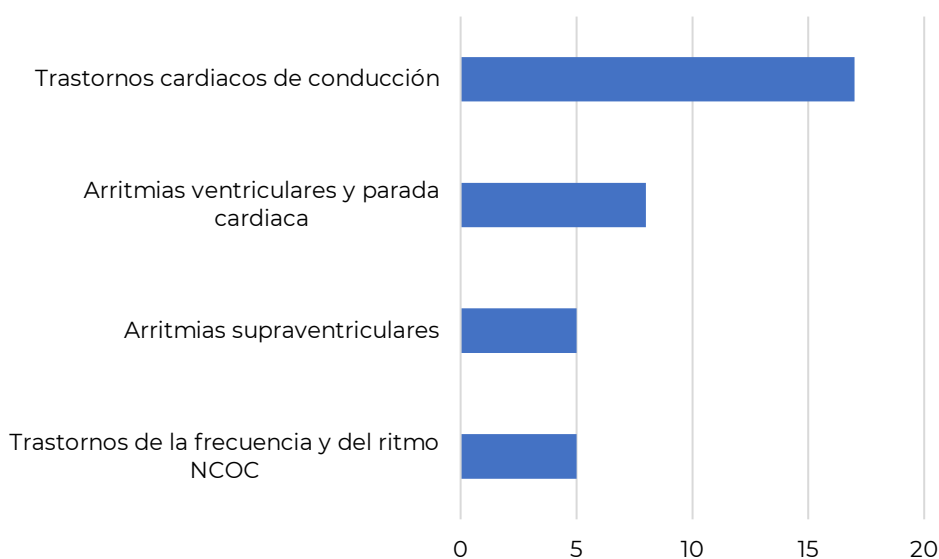


Figura 2: Arritmias cardíacas notificadas

En 8 de los 27 casos el paciente falleció (4 de ellos de muerte súbita). Nueve pacientes se habían recuperado en el momento de la notificación, cuatro estaban en recuperación, uno no se había recuperado y en cinco casos se desconoce el desenlace.

Dieciséis casos eran varones. El rango de edad de los pacientes con arritmia fue de 55 a 86 años, excepto un recién nacido, un paciente de 39 años y otro de 95. En 11 casos hay información sobre los antecedentes cardíacos de los pacientes: cardiopatía isquémica (2), miocardiopatía hipertensiva (1), hipertensión arterial (6), sin antecedentes (2).

De los 27 casos, 26 recibían hidroxycloquina, 20 en combinación con azitromicina y 15 en combinación con lopinavir/ritonavir. En ambos casos puede haber una interacción, con azitromicina de tipo farmacodinámico y con lopinavir/ritonavir de tipo farmacocinético, que puede aumentar el riesgo de prolongar el intervalo QT.

Por otra parte, 4 pacientes recibían otros fármacos con actividad arritmogénica conocida. El tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con hidroxiclороquina y la aparición de la arritmia estaba comprendido entre 1 y 15 días.

El 22 de abril, la AEMPS publicó una nota informativa MUH (FV), 7/2020 sobre cloroquina e hidroxiclороquina advirtiendo sobre el riesgo de aparición de trastornos del ritmo².

- Se han comunicado 27 casos de arritmias cardiacas, 26 en pacientes tratados con hidroxiclороquina (20 en combinación con azitromicina y 15 con lopinavir/ritonavir).
- El riesgo de hidroxiclороquina de prolongar el intervalo QT del ECG es dosis-dependiente.
- No se aconseja la administración concomitante de cloroquina o hidroxiclороquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.

Trastornos psiquiátricos

Durante el periodo de seguimiento se han notificado 13 casos que incluyen 23 términos de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas (ver Figura 3).

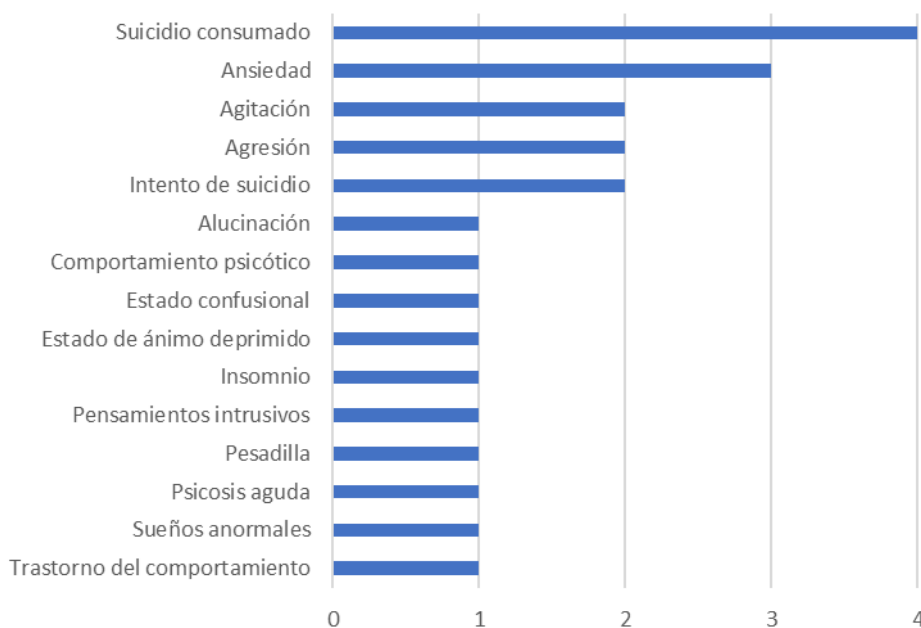


Figura 3: Reacciones adversas psiquiátricas notificadas

En 11 casos la reacción adversa fue grave, 9 de ellos en pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina. Los dos restantes fueron un cuadro de alucinaciones asociado a interferón beta-1B y un estado confusional con agitación asociado a interferón beta 1B, darunavir/cobicistat, azitromicina y ceftriaxona. Los dos casos no graves corresponden a un caso de insomnio y otro de ansiedad, ambos en pacientes tratados con lopinavir/ritonavir.

Los 9 casos graves con hidroxiclороquina fueron: suicidios consumados (4), psicosis aguda con intento de suicidio (1), comportamiento psicótico (1), alteración de conducta con agresividad (1), intento de suicidio con pensamientos intrusivos (1) y ansiedad con sueños anormales, pesadillas y acatisia (1). Tres pacientes se recuperaron tras la retirada de la hidroxiclороquina, uno no se había recuperado en el momento de la notificación y en otro se desconoce el desenlace. La mayoría eran varones (8 casos), de edades comprendidas entre los 26 y los 86 años.

Las reacciones adversas aparecieron mayoritariamente entre 2 y 5 días tras el inicio del tratamiento. De los 9 pacientes, 7 no tenían antecedentes psiquiátricos, en un caso se desconoce y en otro se trata de un paciente con discapacidad intelectual y una dudosa alteración conductual previa.

En 8 de los 9 casos el único medicamento considerado sospechoso de haber producido la reacción es la hidroxiclороquina. En algunos casos los pacientes recibían tratamiento concomitante con medicamentos relacionados con ideación suicida u otros trastornos psiquiátricos.

El 14 de mayo, la AEMPS actualizó la nota informativa MUH (FV), 7/2020 sobre cloroquina e hidroxiclороquina advirtiendo del riesgo de aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves³.

- o La hidroxiclороquina y la cloroquina pueden causar manifestaciones neuropsiquiátricas graves en pacientes con o sin historia previa de trastornos psiquiátricos.
- o Se han notificado 4 suicidios consumados, 2 intentos de suicidio, 1 cuadro psicótico y 1 cuadro de alteración de la conducta en pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina. Seis de ellos ocurrieron en los primeros días de tratamiento.
- o Dos de los pacientes antes del intento de suicidio presentaron agresividad y otros dos estados de ánimo depresivo.
- o Se debe extremar la precaución y la vigilancia ante cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina.

Trastornos hepáticos

Se han notificado 116 casos de trastornos hepáticos con medicamentos utilizados en COVID-19 que describen 124 términos de sospechas de reacciones adversas, en las que interviene mayoritariamente hidroxiclороquina como sospechoso (100 casos) y en la mayoría en combinación con otros fármacos. La hepatitis es la más frecuente (81 hepatitis, 11 hepatitis agudas, 3 hepatitis colestáticas) seguida de 11 hiperbilirrubinemias y 10 hipertransaminasemias (ver Figura 4). En el 97% de los pacientes (113 casos) se consideró que las sospechas de reacciones adversas eran graves.

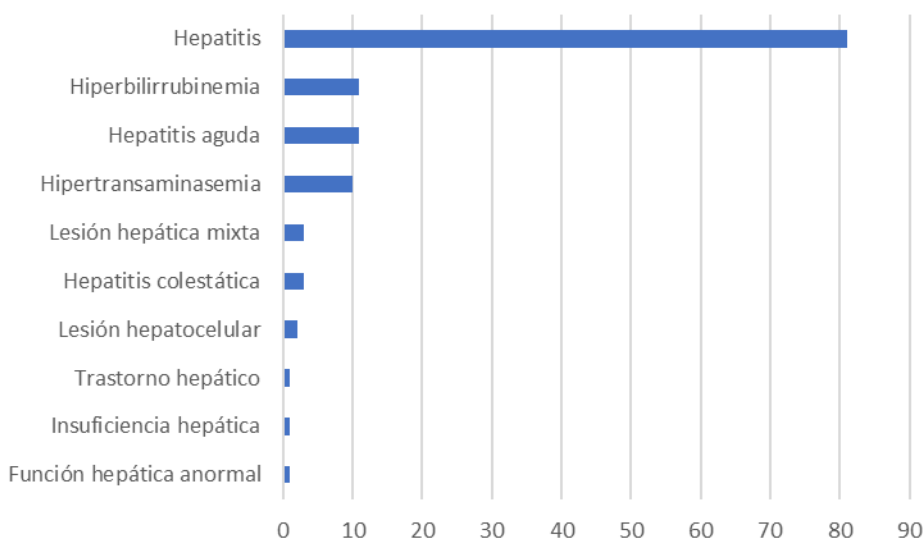


Figura 4: Reacciones adversas hepáticas notificadas

El rango de edad de los pacientes fue de 9 a 89 años, la mayoría eran adultos (74%) y 93 pacientes eran varones (80%). Las reacciones aparecieron entre 1 y 30 días tras el inicio del tratamiento.

En diecinueve de los 116 casos el paciente se recuperó, 57 estaban recuperándose, 8 no se habían recuperado, un paciente falleció y en el resto el desenlace es desconocido (31). En diecinueve casos se registró también empeoramiento de la enfermedad, por haberse observado analíticas previas en las que la función hepática ya estaba alterada.

La mayoría de estos casos 93 casos (80%) proceden de un único hospital que tiene implantado un sistema de farmacovigilancia activa que consiste en la revisión de resultados analíticos para detectar posibles reacciones adversas, lo que explica que los trastornos hepáticos estén sobre representados con respecto al total de notificaciones recibidas.

Se han descrito alteraciones hepáticas asociadas a la propia infección por COVID-19⁴,⁵. Las fichas técnicas⁶ de los medicamentos que contienen hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ceftriaxona, amoxicilina clavulánico y tocilizumab recogen alteraciones de la función hepática, incluyendo la mayoría de ellas hepatitis o fallo hepático agudo. El material sobre prevención de riesgos de tocilizumab advierte de que se han observado casos graves de daño hepático en pacientes en tratamiento⁷.

Trastornos hematológicos

Se han comunicado 36 casos que describen 47 términos de sospechas de reacciones adversas (ver Figura 5).

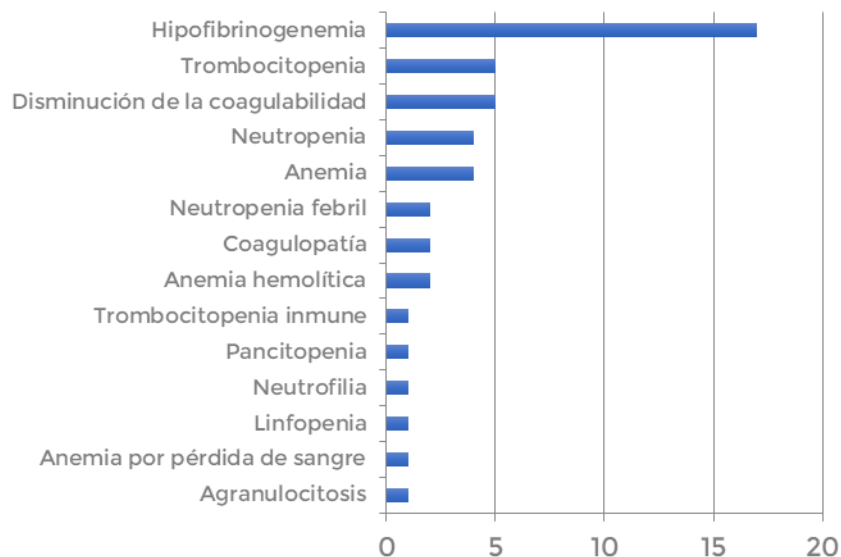


Figura 5: Reacciones adversas hematológicas notificadas

La mayoría de estos casos (78%) proceden de un único hospital que tiene implantado un sistema de farmacovigilancia activa que revisa resultados analíticos de los pacientes para detectar posibles reacciones adversas.

Las reacciones adversas ocurrieron entre 1 y 34 días tras el inicio del tratamiento. Todos los casos excepto uno, fueron graves. Cuatro de los pacientes fallecieron, 9 no se habían recuperado, 9 estaban en recuperación, 12 se recuperaron en el momento de la notificación; en los dos casos restantes se desconocía esta información.

El rango de edad de los pacientes fue de 21 a 81 años. De los 36 casos, 24 pacientes (67%) eran varones.

De las sospechas de reacciones adversas hematológicas notificadas, cabe destacar las siguientes:

Diecisiete casos de hipofibrinogenemia; en todos los casos constaba la administración de tocilizumab, siendo en 8 el único fármaco sospechoso. En 7 de los casos se había administrado también hidroxicloroquina. La hipofibrinogenemia es una reacción adversa conocida para tocilizumab de aparición frecuente.

Cinco casos de trombocitopenias y 1 de trombocitopenia inmune. En 5 de ellos el paciente estaba en tratamiento con hidroxicloroquina, siendo la trombocitopenia una reacción adversa conocida para este fármaco.

Cinco casos de neutropenia, 3 en pacientes que recibían hidroxicloroquina, 1 en un paciente que recibía tocilizumab y otro en un paciente que recibía ambos fármacos. Para la hidroxicloroquina está descrita la posibilidad de aparición de leucopenia y para tocilizumab la de neutropenia. En 4 de los casos se retiró el tratamiento, encontrándose el paciente en recuperación en el momento de la notificación.

Cinco casos de disminución de la coagulabilidad y 2 de coagulopatía, figurando en 5 de ellos tocilizumab como fármaco sospechoso de haber producido estos cuadros. Como se ha comentado, la hipofibrinogenemia es una reacción adversa conocida para tocilizumab, condición que puede afectar a la coagulabilidad.

Adicionalmente, se han notificado 4 casos de anemia, 2 de anemia hemolítica y 1 de anemia junto a hemorragia gastrointestinal. En cuatro de los casos se incluye como fármacos sospechosos tanto tocilizumab como hidroxicloroquina, en uno solo consta la administración de tocilizumab, en otro hidroxicloroquina y en otro remdesivir. En ninguno de los 2 casos notificados de anemia hemolítica figura si los pacientes presentaban déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Trastornos renales

Se han notificado 13 casos de trastornos renales. Estos casos incluyen 13 reacciones adversas, la mayoría lesiones renales agudas (ver figura 6). Todas ellas se consideraron graves.

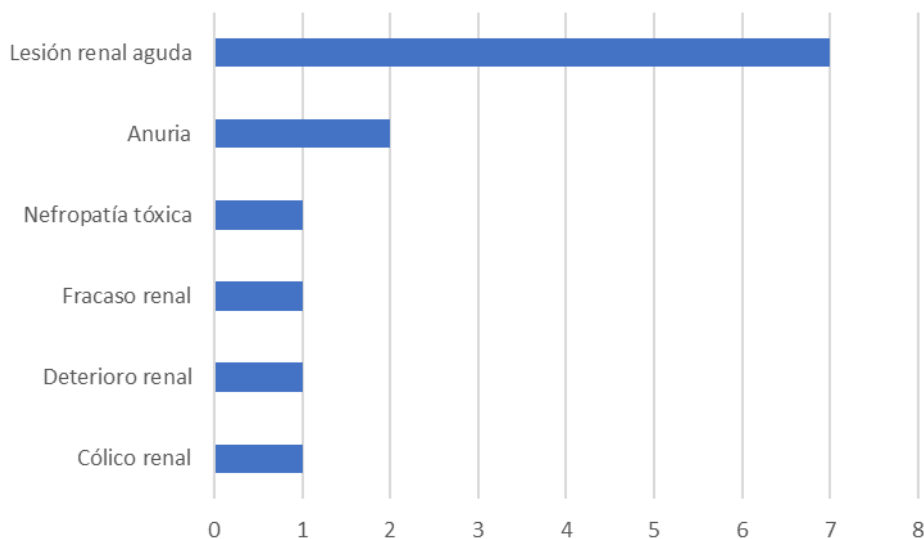


Figura 6: Reacciones adversas renales notificadas

Las reacciones adversas renales aparecieron entre 2 y 20 días del comienzo del tratamiento considerado sospechoso. Uno de los pacientes falleció, 4 se recuperaron, 3 pacientes no se habían recuperado y uno estaba en recuperación en el momento de la notificación, en los 2 casos restantes el desenlace era desconocido.

La mayoría de los pacientes eran mayores de 65 años (57%) con un rango de edad de 21 a 80 años, siendo el 85% varones. Dos de los pacientes tenían antecedentes de trastornos renales.

El fármaco más frecuentemente implicado como sospechoso fue lopinavir/ritonavir, seguido de hidroxicloroquina, si bien en la mayoría de los casos aparecen combinaciones de más de dos medicamentos.

En dos de los pacientes el tratamiento fue administrado por sonda nasogástrica y se ha considerado también sospechoso el propilenglicol de la solución oral. La insuficiencia renal está descrita en la ficha técnica de los medicamentos que contienen lopinavir/ritonavir, aunque no se puede descartar la contribución de la propia enfermedad.

Se ha recibido, un caso de fracaso renal e hipotensión con remdesivir. Aunque el perfil de seguridad de remdesivir no está aún bien caracterizado, los trastornos renales se han considerado como eventos de especial interés para este fármaco. También se registra un caso de lesión renal aguda en un paciente que recibía baricitinib, cuyo desenlace fue mortal; se trata de una reacción adversa no descrita en la ficha técnica de este medicamento.

Pancreatitis

Se han notificado 2 casos de pancreatitis aguda, siendo tocilizumab el fármaco sospechoso, además de otra medicación. Uno de los pacientes se recuperó y el otro no se había recuperado en el momento de la notificación. La pancreatitis se desarrolló al día siguiente de iniciar el tratamiento en un paciente y 7 días después en el otro.

La pancreatitis aguda no es una reacción adversa conocida para tocilizumab y en ambos casos existen otros medicamentos sospechosos de causarla. En uno de ellos, el paciente estaba recibiendo lopinavir/ritonavir y cursó con pancreatitis e hipertrigliceridemia, siendo esta última un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. La pancreatitis y el aumento marcado de triglicéridos se encuentran descritos como reacciones frecuentes para lopinavir/ritonavir.

Recomendaciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para el tratamiento de la COVID-19

Se anima a los profesionales sanitarios y a la ciudadanía a notificar las sospechas de reacciones adversas relacionadas con tratamientos utilizados en COVID-19. Para ello, recomendamos el uso del formulario www.notificaRAM.es, así como cualquier otro medio puesto a disposición por su [Centro Autónomo de Farmacovigilancia](#). Para ayudar a interpretar correctamente las notificaciones, es importante reflejar correctamente la siguiente información:

- Edad y sexo del paciente.
- Nombre del medicamento, dosis y duración e indicación terapéutica, reflejando si se trata de tratamiento o profilaxis. Para los medicamentos biológicos, indicar el número de lote. Además de los medicamentos que se consideran sospechosos de haber ocasionado la reacción adversa, es conveniente incluir otros medicamentos que pudiera estar tomando el paciente en el mismo periodo.
- Antecedentes clínicos relevantes y estado del paciente debido al COVID-19 en el momento de la reacción adversa (ingresado en UCI, ingresado en planta, paciente ambulatorio).
- Descripción de la reacción adversa con fecha de inicio y finalización, así como el desenlace de la misma en el momento de la notificación.

Autores

Grupo de Trabajo del CTSEFV-H para el seguimiento casos de sospechas de RAM notificados en tratamientos para infección por SARS-CoV-2 (Centros Autonómicos de Farmacovigilancia de Andalucía, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Murcia, Navarra, País Vasco y División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS).

Bibliografía

¹ Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS- CoV-2, (actualizado a 28 de mayo de 2020) <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

² Nota informa de Seguridad de la AEMPS: MUH /FV) 7/2020 actualización 14 de mayo: Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19

³ Nota informa de Seguridad de la AEMPS: MUH /FV) 7/2020 actualización 14 de mayo: Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19

⁴ Chao Zhang, Lei Shi, Fu-Sheng Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. www.thelancet.com/gastrohep Vol 5 May 2020. Published Online March 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)

⁵ Ling Xu, Jia Liu, Mengji Lu, Dongliang Yang, Xin Zheng. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020; 00: 1–7.

⁶ CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

⁷ INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD DIRIGIDA A LOS PROFESIONALES SANITARIOS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1879>