

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

Informe nº 10: Datos del 1 de marzo de 2020 al 30 de abril de 2021

Fecha de publicación: 4 de junio de 2021

## Índice

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Índice.....                                                                                             | 1  |
| Contenido, interpretación y presentación de los datos.....                                              | 3  |
| Casos de sospechas de reacciones adversas notificados en España con<br>tratamientos para COVID-19 ..... | 4  |
| Remdesivir .....                                                                                        | 5  |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados ..                         | 6  |
| Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o<br>sistema.....              | 6  |
| Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes.....                                 | 7  |
| Tocilizumab.....                                                                                        | 8  |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados ..                         | 9  |
| Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o<br>sistema.....              | 9  |
| Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes.....                                 | 9  |
| Anakinra .....                                                                                          | 11 |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados ..                         | 11 |
| Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o<br>sistema.....              | 11 |
| Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes.....                                 | 12 |
| Glucocorticoides .....                                                                                  | 12 |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados ..                         | 13 |
| Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o<br>sistema.....              | 13 |
| Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes.....                                 | 13 |
| Heparinas .....                                                                                         | 14 |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados ..                         | 14 |
| Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o<br>sistema.....              | 15 |
| Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes.....                                 | 15 |
| Hidroxiclороquina.....                                                                                  | 16 |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados ..                         | 17 |
| Distribución de los casos por órgano o sistema: .....                                                   | 17 |
| Descripción de los casos considerados más relevantes .....                                              | 18 |
| Lopinavir/ritonavir.....                                                                                | 18 |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados ..                         | 18 |
| Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o<br>sistema.....              | 18 |

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes.....                                                          | 19 |
| Interferón beta-1B.....                                                                                                          | 19 |
| Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados                                                     | 19 |
| Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema.....                                          | 20 |
| Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes.....                                                          | 20 |
| Recomendaciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para el tratamiento de la COVID-19 ..... | 21 |
| Autores.....                                                                                                                     | 22 |
| Bibliografía.....                                                                                                                | 23 |

Desde los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios queremos **AGRADECER** a los profesionales sanitarios y la ciudadanía 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](http://www.notificaRAM.es)

[Directorio de 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 utilizados para COVID-19.

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 potenciales reacciones adversas no identificadas previamente, o cambios en la forma de presentación de reacciones adversas ya conocidas.

En la actualidad el único medicamento con la indicación autorizada para el tratamiento de la COVID-19 es remdesivir. Además, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), tras estudiar los resultados del estudio RECOVERY<sup>1</sup>, ha concluido que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19 por lo que los laboratorios titulares de autorización de comercialización de la dexametasona podrán solicitar la incorporación de la información de uso en sus fichas técnicas<sup>2</sup>.

Por otra parte, se están empleando medicamentos autorizados para otras indicaciones terapéuticas, muchos de ellos en el contexto de ensayos clínicos. Las características de los pacientes con COVID-19 difieren de las de aquellos que utilizan estos fármacos para otras indicaciones, pudiendo afectar al perfil de reacciones adversas de estos fármacos. En pacientes con COVID-19 la información de seguridad de los medicamentos más utilizados es muy escasa, por ello es de gran importancia obtener una mayor información.

Recientemente, la EMA ha iniciado el proceso de autorización (rolling review) para sotrovimab, un anticuerpo monoclonal indicado para el tratamiento de la COVID-19. Este proceso es un mecanismo excepcional por el cual las agencias evalúan los datos conforme se van generando.

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 30 de abril de 2021 se han registrado en FEDRA un total de 665 casos de sospechas de reacciones adversas con tratamientos utilizados en pacientes diagnosticados de COVID-19. De los 665 casos, 75% proceden de la notificación directa a los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) y el 25% restante a través de la industria farmacéutica. La mayoría han sido comunicados a través de la notificación de los profesionales sanitarios, y el 21% proceden de casos identificados en estudios observacionales. De los 665 casos, 157 (24%) se han comunicado por un hospital con un sistema de farmacovigilancia activa que revisa resultados analíticos para detectar posibles reacciones adversas, lo que explica que algunas reacciones adversas referentes a pruebas de laboratorio estén sobrerrepresentadas, como ocurre en los trastornos hepáticos.

La mayoría de los casos corresponden a varones (59%) y el grupo de edad más numeroso corresponde a los adultos (57%). De los 665 casos registrados en el periodo, 476 (72%) fueron considerados graves<sup>3</sup>.

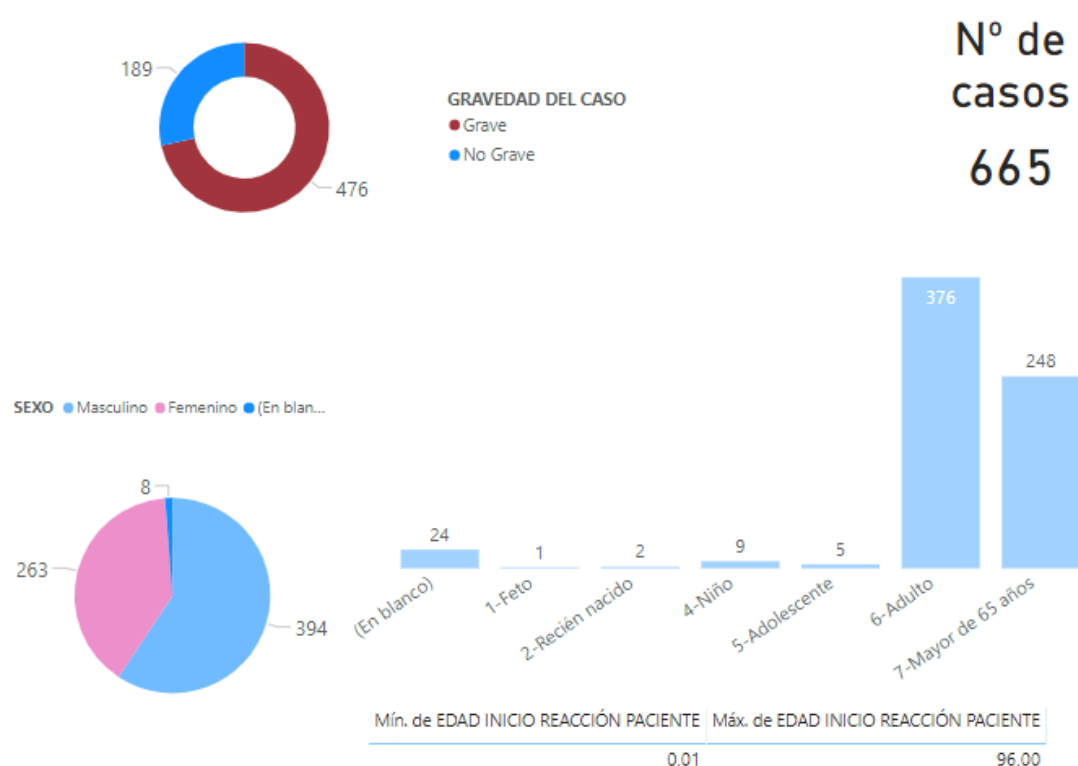


Figura 1: Distribución de los casos notificados en función de la gravedad, sexo o grupo de edad del paciente.

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.

Todas las notificaciones con fármacos utilizados en COVID-19 son revisadas, incluyéndose en este informe aquellos medicamentos que se han considerado de interés en algún momento de la pandemia y que acumulan más de 5 casos, esto es: remdesivir, tocilizumab, glucocorticoides, heparinas, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, interferón beta 1b y anakinra. Globalmente corresponden al 92% de los 665 casos recibidos en pacientes diagnosticados de COVID-19.

Los 665 casos describen 1.356 términos de reacciones adversas ya que un mismo caso puede contener varios términos de reacción adversa, por ejemplo, un paciente puede haber presentado una hipotensión y un fracaso renal tras la administración de un fármaco.

Desde el último informe, que analizaba la información hasta el 31 de enero, se han notificado 66 casos nuevos.

| Fármaco                    | Nº casos nuevos<br>(desde 31 enero 2021) | Nº casos acumulados<br>(desde 1 marzo 2020) |
|----------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Remdesivir</b>          | 10                                       | 67                                          |
| <b>Tocilizumab</b>         | 12                                       | 118                                         |
| <b>Glucocorticoides</b>    | 4                                        | 33                                          |
| <b>Heparinas</b>           | 1                                        | 33                                          |
| <b>Hidroxicloroquina</b>   | 15                                       | 375                                         |
| <b>Lopinavir/Ritonavir</b> | 14                                       | 292                                         |
| <b>Interferón beta 1B</b>  | 0                                        | 16                                          |
| <b>Anakinra</b>            | 0                                        | 5                                           |

Tabla 1: Número de casos de sospechas de reacciones adversas nuevas desde el informe previo y total acumulado para cada fármaco. Sólo se contabilizan los fármacos con al menos 5 casos

## Remdesivir

Con fecha 9 de julio de 2020, la EMA emitió una autorización de comercialización condicional para remdesivir (Veklury®)<sup>4</sup> para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (mayores de 12 años con un peso superior a los 40 kg) con neumonía y que requieran oxígeno suplementario (bajo o alto flujo de oxígeno u otra ventilación no invasiva al comienzo del tratamiento)<sup>5</sup>.

El 28 de julio de 2020 la AEMPS emitió una nota informativa sobre el tratamiento con remdesivir de pacientes con COVID-19 en la que recomienda priorizar su uso para tratamientos con una duración máxima de 5 días en pacientes con COVID-19

hospitalizados que requieran oxígeno suplementario, pero no ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea<sup>6</sup>. Para el resto de situaciones, sigue siendo necesario generar una mayor evidencia científica, por lo que es recomendable que se utilice dentro del marco de estudios clínicos. Con anterioridad a esta fecha, las notificaciones recibidas proceden principalmente de la utilización que se ha realizado a través de las autorizaciones por uso compasivo.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la EMA ha evaluado la señal de insuficiencia renal aguda con remdesivir. Para ello ha evaluado toda la información disponible, incluyendo datos de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones científicas. Como resultado ha concluido que actualmente no hay evidencia que indica que los problemas renales estén asociados con el uso de remdesivir. No obstante, seguirá siendo objeto de vigilancia en los informes periódicos de seguridad.

Adicionalmente el PRAC está evaluando casos de alteración cardíaca, en concreto arritmias, hipotensión y shock. En este contexto se ha lanzado una señal de bradicardia. Se ha solicitado al titular de autorización de comercialización una evaluación detallada de toda la información disponible, incluyendo notificaciones espontáneas, datos de ensayos clínicos y publicaciones científicas. Actualmente no está claro si existe una asociación causal entre remdesivir y bradicardia.

#### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificadas*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 67 casos, diez nuevos desde el último informe. En 49 de los 67 casos, remdesivir figura como único fármaco sospechoso.

De los 67 casos, la mayoría correspondían a adultos varones y 49 (73%) se consideraron graves.

#### *Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema*

Los 67 casos describen 117 términos de reacciones adversas. Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (26 casos, 39%).

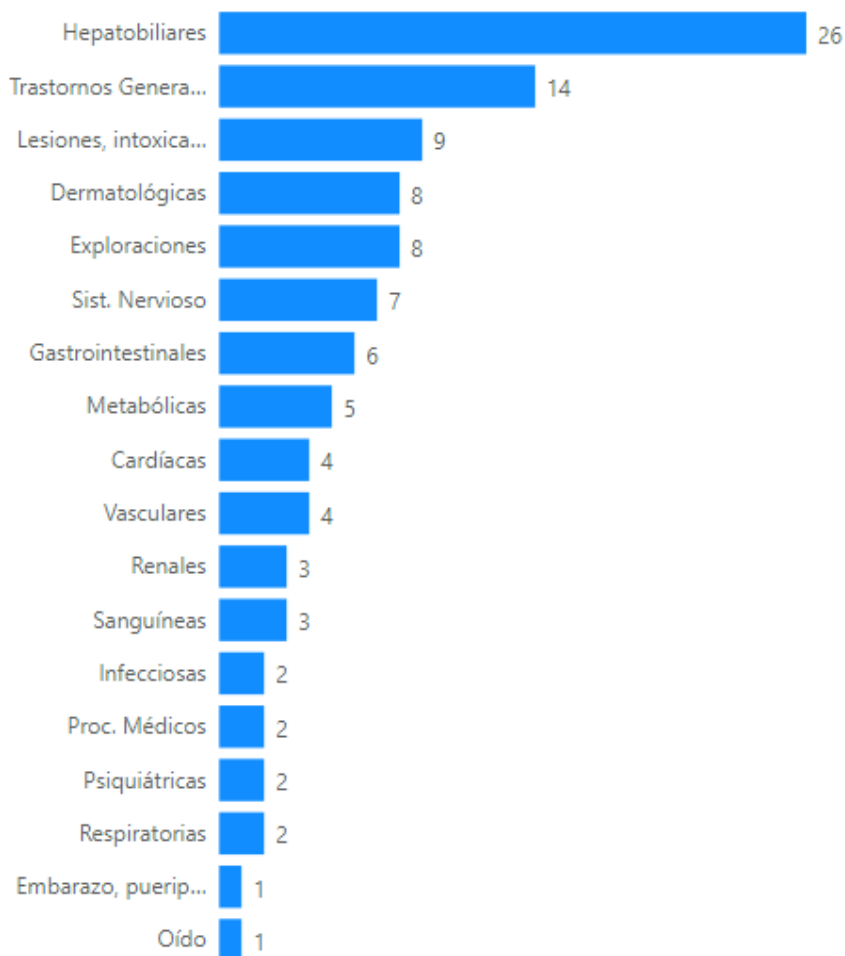


Figura 2. Distribución de los casos por órgano o sistema

### *Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes*

#### Trastornos hepatobiliares

De los 67 casos, 34 (51%) fueron alteraciones hepáticas, incluyendo 35 términos de reacciones adversas algunos de ellos codificados como alteraciones de enzimas hepáticas: hepatitis (9), hipertransaminasemia (9), transaminasas elevadas (5), citolisis hepática (3), lesión hepatocelular (2), trastorno hepático (1), alanina aminotransferasa elevada (2), hepatitis colestática (2), aspartato aminotransferasa elevada (1) y gammaglutamiltransferasa elevada (1).

La mayoría de los casos correspondieron a varones adultos y se consideraron graves 26 casos (76%). De los 34 pacientes, 15 estaban recuperándose en el momento de la notificación, 9 ya recuperados, 4 no recuperados y en 6 se desconoce el desenlace.

En 11 de los 34 casos figuran como sospechosos otros tratamientos que también pueden originar alteraciones hepáticas.

Las alteraciones hepáticas están referenciadas en la ficha técnica de Veklury®<sup>5</sup>, medicamento que contiene remdesivir, y son actualmente el efecto adverso más frecuentemente notificado.

Durante la infección COVID-19, se ha observado la aparición de daño hepático con una

incidencia entre 15% y 53%, manifestándose principalmente con incremento de transaminasas acompañado de discretas elevaciones de la bilirrubina<sup>7</sup>.

#### Trastornos renales

De los 67 casos, 3 (4%) fueron trastornos renales: un fracaso renal e hipotensión con desenlace desconocido, fracaso renal junto con hipertrigliceridemia y fármaco ineficaz (procedente de una publicación) parece ser asociado a otros tratamientos nefrotóxicos y un caso en combinación con otros fármacos sospechosos de lesión renal aguda y agitación con desenlace mortal.

En la ficha técnica se indica la necesidad de determinar la tasa de filtrado glomerular de los pacientes antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo cuando se considere clínicamente adecuado. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una tasa de filtrado glomerular <30 ml/min.

La toxicidad renal grave se ha observado en estudios en animales y el plan de gestión de riesgos de Veklury® considera la toxicidad renal como un riesgo potencial importante<sup>8</sup>.

#### Trastornos pancreáticos

Se han notificados 2 casos graves de alteraciones pancreáticas: 1 pancreatitis sin manifestaciones clínicas en una mujer de 64 años (en combinación con dexametasona) y 1 caso de hiperamilasemia en un varón de 55 años. Ambos casos se recuperaron con la retirada del remdesivir.

Las alteraciones pancreáticas no están recogidas en la ficha técnica de Veklury®. La infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con la existencia de daño pancreático leve o elevación de enzimas pancreáticas<sup>9</sup>.

#### Trastornos cardíacos

Se han notificado 4 casos de bradicardia, 3 de ellos se han considerado graves. En uno de los casos la bradicardia aparece a los 10 minutos de iniciar la 3ª infusión, en otro aparece bradicardia junto con náuseas, cefalea y erupción cutánea, en los 3 casos la bradicardia se resuelve tras la retirada de remdesivir y en otro caso están en recuperación.

En la ficha técnica de remdesivir, no aparecen descritos los trastornos cardíacos dentro del apartado de reacciones adversas. Si se recoge en el apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo que se han observado reacciones de hipersensibilidad con anafilaxia, relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir, siendo uno de los síntomas la bradicardia.

### **Tocilizumab**

Se recomienda su uso únicamente en el contexto de ensayos clínicos o bajo protocolos definidos que permitan generar evidencias sólidas acerca de su eficacia clínica en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 118 casos. A partir del último informe se ha notificado 12 casos nuevos. En 28 de los 118 casos, tocilizumab figura como único fármaco sospechoso.

De los 118 casos, la mayoría correspondieron a adultos varones y 115 (97%) se consideraron graves.

### *Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema*

Los 118 casos describen 253 términos de reacciones adversas. Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (52 casos, 44%), seguido de los trastornos hematológicos (33 casos, 30%) y gastrointestinales (22 casos, 19%).

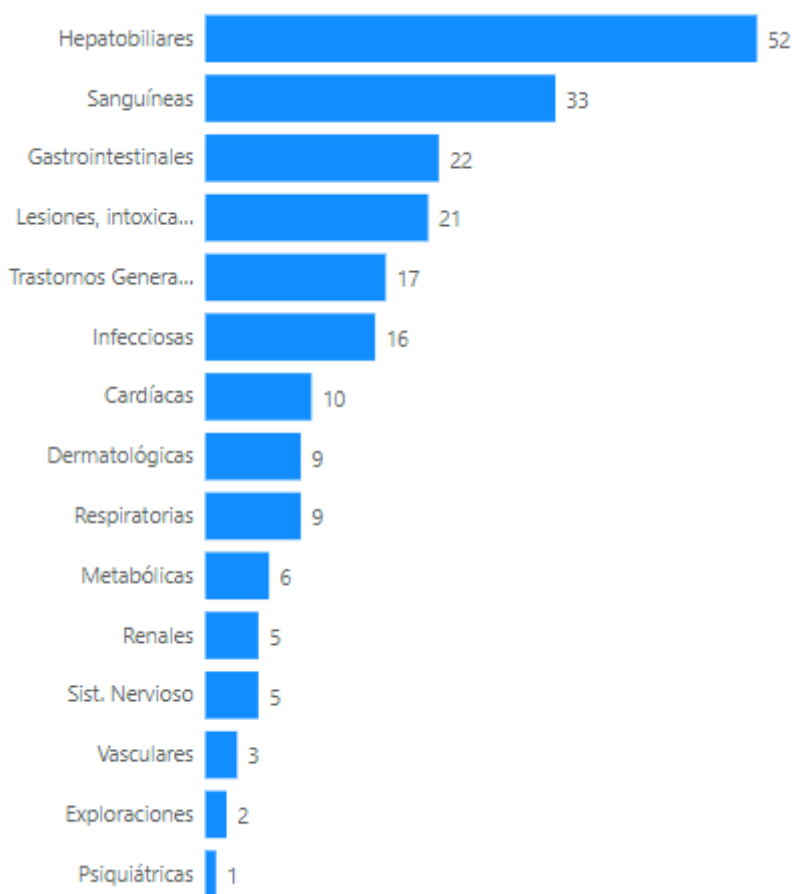


Figura 3. Distribución de los casos por órgano primario

### *Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes*

#### Trastornos hepatobiliares

De los 118 casos, 54 (46%) fueron alteraciones hepáticas, incluyendo 59 términos de reacciones adversas algunos de ellos codificados como alteraciones de enzimas hepáticas: hepatitis (35), citolisis hepática (6), hepatitis agudas (4), hiperbilirrubinemias (4), hipertransaminasemias (3), hepatotoxicidad (2), hepatitis tóxica (1), lesión hepática mixta (1), lesión hepática inducida por fármacos (1), prueba de función hepática anormal (1) y transaminasa elevada (1).

Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a varones adultos. De los 54 pacientes 28 estaban recuperándose en el momento de la notificación, 7 se habían recuperado, 5 no estaban recuperados y 3 pacientes fallecieron; no se conoce el desenlace de 11 pacientes.

En todos los casos, excepto en cuatro, figuran otros tratamientos para la infección por COVID-19 que también pueden originar alteraciones hepáticas.

La ficha técnica de Roactemra® 20mg/ml<sup>5</sup>, medicamento autorizado con tocilizumab, recoge la elevación de transaminasas hepáticas como reacción adversa frecuente. No obstante, en los materiales de minimización de riesgos de este medicamento se informa de que se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia durante el tratamiento<sup>10</sup>.

Durante la infección COVID-19, se ha observado en diferentes estudios daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestado principalmente por incremento de transaminasas acompañado de discretas elevación de bilirrubina<sup>7</sup>.

#### Trastornos sanguíneos

De los 118 casos, se han notificado 9 casos de hemorragias y 5 casos de coagulopatías con tocilizumab como fármaco sospechoso. En 8 de estos 14 casos, se ha notificado además hipofibrinogemia.

Todos los casos fueron considerados graves y la mayoría corresponden a varones adultos. La edad de los pacientes estaba comprendida entre 21 y 83 años.

Los 9 casos de hemorragias describen las siguientes reacciones adversas: hemorragia gastrointestinal (3), hemorragia rectal (2), melenas con trombosis venosa profunda (1), hemorragia en herida (1), hemorragia en boca con epistaxis (1) y úlcera duodenal con hemorragia (1).

Los 5 casos de coagulopatías describen 3 casos de disminución de la coagulabilidad y 2 casos de coagulopatía con desenlace mortal.

Además, se han notificado 5 casos de embolismo pulmonar, cuatro de ellos notificados junto a hipofibrinogemia. Dos de los pacientes fallecieron.

En el 67% de los casos de hemorragias y coagulopatías se ha notificado también hipofibrinogemia, reacción adversa frecuente del medicamento que puede afectar a la coagulabilidad. Por otra parte, la propia infección por SARS-CoV-2 podría facilitar la inducción de endotelitis en varios órganos como consecuencia directa de la participación viral<sup>11</sup>.

En los ensayos clínicos de Roactemra® se identificaron descensos de los recuentos plaquetarios sin episodios hemorrágicos asociados.

#### Perforaciones intestinales

De los 118 casos, se han notificado 9 casos (8%) de perforación intestinal.

Las perforaciones intestinales aparecieron entre los 7 y los 30 días tras la administración de

tocilizumab. Cuatro de los pacientes fallecieron, tres estaban en recuperación en el momento de la notificación, uno se recuperó y en el caso restante el desenlace fue desconocido. En 3 de los 4 casos mortales notificados se administró tocilizumab junto a metilprednisolona. El uso de dosis altas de corticoides podría aumentar el riesgo de perforación en pacientes tratados con tocilizumab<sup>12</sup>.

La mayoría de los casos ocurrieron en varones con edades comprendidas entre 52 y 77 años.

El mecanismo de la perforación intestinal no se conoce, habiéndose señalado como factor de riesgo antecedentes de diverticulitis. En tres de los casos notificados existían indicios de isquemia mesentérica. Las alteraciones hemodinámicas que aparecen en los pacientes graves con COVID-19 podrían conducir a una hipoperfusión intestinal y comprometer la integridad de la mucosa intestinal.

La ficha técnica de Roactemra® describe en el apartado de advertencias y precauciones la posible aparición de perforación intestinal con una incidencia de entre 0,26 y 0,28 acontecimientos por 100 pacientes-años de tratamiento. Estas reacciones fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de diverticulitis, tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístulas y abscesos.

Se ha descrito que la perforación intestinal asociada a tocilizumab podría no acompañarse de una elevación de la proteína-C-reactiva y pasar desapercibida inicialmente en pacientes sedados y ventilados<sup>13</sup>.

#### Trastornos pancreáticos

Se han notificado 4 casos de pancreatitis aguda y un caso de hiperamilasemia en los que aparece tocilizumab entre los medicamentos sospechosos. Uno de los pacientes también desarrolló hipertrigliceridemia, reacción adversa conocida y poco frecuente. No obstante, en todos los casos notificados existen causas alternativas y/u otros medicamentos sospechosos de causar estas reacciones adversas. La propia infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con la existencia de daño pancreático leve o elevación de enzimas pancreáticas<sup>9</sup>.

## Anakinra

### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 5 casos. En 2 casos anakinra estaba como único fármaco sospechoso.

De los 5 casos, 4 se consideraron graves y la mayoría correspondieron a adultos varones.

### *Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema*

Los 5 casos describen 11 reacciones adversas. Los trastornos hepato biliarios han sido los más frecuentemente notificados (3 casos, 60%), seguido de sanguíneos (2 casos, 40%) y trastornos generales (2 casos, 40%).

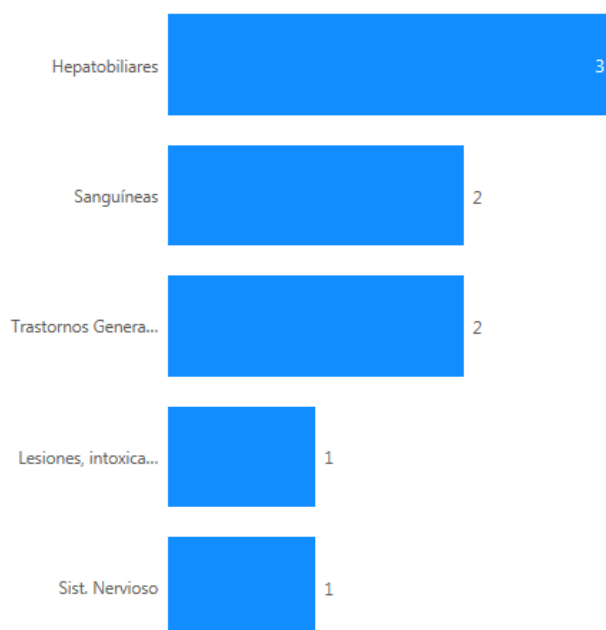


Figura 4. Distribución de los casos por órgano primario

### *Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes*

#### Trastornos hepatobiliares

De los 5 casos, 3 casos (60%) fueron trastornos hepatobiliares. Los 3 casos describen 5 reacciones adversas: hepatitis (2), hiperbilirrubinemia con hipertransaminasemia y lesión hepatocelular (1). Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a varones adultos.

De los 3 pacientes, 2 estaban en recuperación y 1 se había recuperado.

En 2 casos hay otros fármacos sospechosos además de la anakinra.

Durante la infección COVID-19, se ha observado en diferentes estudios daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestado principalmente por incremento de transaminasas acompañado de discretas elevación de bilirrubina<sup>7</sup>.

## Glucocorticoides

Este grupo de medicamentos tiene un perfil de seguridad muy bien establecido y similar para sus diferentes indicaciones terapéuticas.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), en base a los resultados del estudio RECOVERY, ha concluido que existe suficiente evidencia para considerar dexametasona como una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con neumonía que requieren oxígeno, incluyendo aquellos que requieren suplemento de oxígeno hasta aquellos que requieren ventilación

mecánica<sup>2</sup>

### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 33 casos. A partir del último informe se han notificado 4 casos nuevos. Los casos corresponden a metilprednisolona (20 casos), dexametasona (12 casos) e hidrocortisona (2 casos, uno de ellos en combinación con metilprednisolona y tocilizumab). En todos los casos además del glucocorticoide había otros fármacos sospechosos.

De los 33 casos, la mayoría correspondían a adultos varones y 31 (94%) se consideraron graves.

### *Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema*

Los 33 casos describen 87 términos de reacciones adversas. Los trastornos gastrointestinales (11 casos, 33%) y los sanguíneos (10 casos, 30%) han sido los más frecuentemente notificados, seguido de los hepatobiliares (6 casos, 18%).

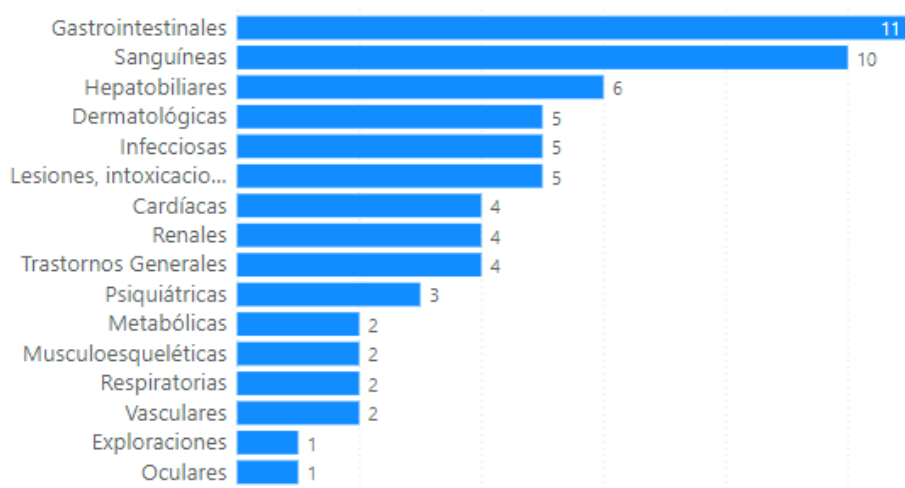


Figura 5. Distribución de los casos por órgano primario

### *Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes*

Los casos notificados no añaden información novedosa acerca del perfil de seguridad de estos medicamentos.

#### Trastornos gastrointestinales

De los 33 casos, 11 casos (33%) registraron alteraciones digestivas. Las reacciones adversas fueron: pancreatitis aguda (4), hemorragia gastrointestinal (2), perforación del intestino grueso (2), hemorragia esofágica (1), diarrea (1), náuseas (1), vómitos (1).

Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a mujeres adultas. Seis pacientes se recuperaron, 2 estaban recuperándose, 2 pacientes fallecieron (perforación del intestino grueso en paciente que también recibía tocilizumab) y en 1 caso

se desconoce el desenlace.

En los 10 casos hay otros fármacos sospechosos aparte del glucocorticoide.

#### Trastornos sanguíneos

De los 33 casos, 10 casos (30%) fueron trastornos sanguíneos que incluían 15 reacciones: eosinofilia (4), anemia (4), neutropenia febril (2), coagulopatías (2), hipofibrinogenemia (1), trombocitopenia (1) y leucocitosis (1).

Nueve de los casos fueron graves y mayoritariamente correspondieron a varones adultos y mayores de 65 años.

De los 10 pacientes, 2 se recuperaron, 5 estaban en recuperación, 1 no se había recuperado, 1 falleció y en 1 caso se desconoce el desenlace.

En 9 de los casos hay otros fármacos sospechosos además del glucocorticoide.

#### Trastornos hepatobiliares

De los 33 casos, 6 casos (18%) fueron alteraciones hepáticas: hepatitis (1), hipertransaminasemia (1), insuficiencia hepática (1), trastorno hepático (1), lesión hepática inducida por fármacos (1) y hepatotoxicidad (1).

De nuevo, la mayoría de los casos fueron graves y correspondieron a varones.

De los 6 pacientes, 2 se recuperaron, 2 se encontraban en recuperación, 1 caso se desconoce el desenlace y 1 falleció.

En todos los casos hay otros fármacos sospechosos además del glucocorticoide.

Durante la infección COVID-19, se ha observado en diferentes estudios daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestado principalmente por incremento de transaminasas acompañado de discretas elevación de bilirrubina<sup>7</sup>.

## Heparinas

Las heparinas se utilizan ampliamente en pacientes con COVID-19 para prevenir y tratar las complicaciones de la coagulación que se observan en la enfermedad. Estos fármacos tienen un perfil bien establecido en cuanto a sus beneficios y reacciones adversas en sus indicaciones autorizadas

#### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 33 casos. A partir del último informe se han notificado 1 caso nuevo. Los casos corresponden a enoxaparina (28 casos) y bemiparina (5 casos). En todos ellos además de la heparina había otros fármacos sospechosos.

De los 33 casos, la mayoría correspondían a adultos varones y 30 (91%) se consideraron graves.

### *Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema*

Los 33 casos describen 68 términos de reacciones adversas. Los trastornos sanguíneos han sido los más frecuentemente notificados (17 casos, 52%), seguido de trastornos hepato biliarios (12 casos, 36%) y gastrointestinales (7 casos, 21%).

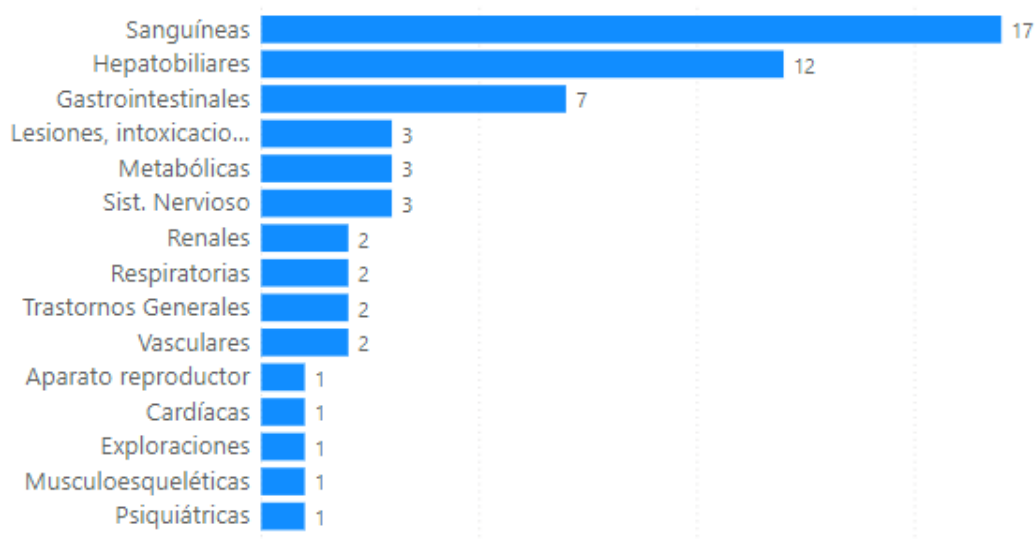


Figura 6. Distribución de los casos por órgano primario

### *Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes*

Los casos notificados no añaden información novedosa acerca del perfil de seguridad de estos medicamentos.

#### Trastornos sanguíneos

De los 33 casos, 17 casos (52%) fueron trastornos de la sangre. Las reacciones adversas notificadas fueron: trombocitopenia (8), hipofibrinogenemia (4), anemia (5), coagulopatía (2) y trombocitopenia inmune (1).

La mayoría correspondieron a varones adultos y 15 casos (88%) se consideraron graves.

De los 17 pacientes, 8 estaban recuperados, 3 en recuperación, 3 no se habían recuperado, en 2 de los pacientes se desconoce el desenlace y en 1 el paciente falleció.

En los 17 casos hay otros fármacos sospechosos además de la heparina.

En los 4 casos de hipofibrinogenemia, el tocilizumab constaba como fármaco sospechoso. Esta reacción adversa está descrita en la ficha técnica del medicamento que contiene tocilizumab.

#### Hemorragias

De los 33 casos, 8 corresponden con hemorragias. Las hemorragias están clasificadas en

los diferentes órganos o sistemas de MedDRA en función de su localización. Las reacciones notificadas fueron: hemorragia gastrointestinal (3), hemorragia arterial (2), hematoma muscular (1), hematoma pélvico (1), hemoptisis (1), hemorragia de boca (1), hemorragia de herida (1) y hemorragia en la zona de vasopunción (1).

La mayoría correspondieron con varones de más de 65 años y todos se consideraron graves.

De los 8 pacientes, 3 estaban recuperados, 2 en recuperación, 2 no se habían recuperado y en 1 paciente se desconoce el desenlace.

### Trastornos hepatobiliares

De los 33 casos, 12 casos (36%) fueron trastornos hepatobiliares. Los 12 casos describen 13 reacciones adversas: hepatitis (12) e hiperbilirrubinemia (1). Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a varones adultos.

De los 12 pacientes, 9 estaban recuperados o en recuperación, 1 no se había recuperado y en 3 se desconoce el desenlace.

En los 12 casos hay otros fármacos sospechosos además de la heparina.

Durante la infección COVID-19, se ha observado en diferentes estudios daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestado principalmente por incremento de transaminasas acompañado de discretas elevación de bilirrubina<sup>7</sup>.

## Hidroxicloroquina

Los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta el momento con hidroxicloroquina, como los ensayos clínicos RECOVERY y SOLIDARITY, no apoyan su eficacia antiviral, ni muestran mejoría de la evolución clínica o la mortalidad. En base a estos resultados, la AEMPS suspendió el reclutamiento en los brazos de hidroxicloroquina en aquellos ensayos clínicos que incluyen una población similar a la de los estudios mencionados o en profilaxis post-exposición por ausencia de eficacia<sup>14</sup>.

Por otra parte, los datos disponibles sugieren un aumento del riesgo de alargamiento del intervalo QT, y también se han descrito, de forma poco frecuente, trastornos neuropsiquiátricos. El 22 de abril, la AEMPS publicó una nota informativa MUH (FV)<sup>15</sup>, 7/2020 sobre cloroquina e hidroxicloroquina advirtiendo sobre el riesgo de aparición de trastornos del ritmo, y el 14 de mayo se actualizó para advertir del riesgo de aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves en pacientes con o sin historia previa de este tipo de trastornos. El 27 de noviembre la EMA anunció la necesidad de actualizar la información sobre los trastornos psiquiátricos para los medicamentos que contienen hidroxicloroquina o cloroquina tras finalizar la revisión de los datos disponibles que confirmaban la asociación entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de trastornos psiquiátricos y comportamiento suicida.

Dada la falta de evidencia de eficacia y los potenciales riesgos, actualmente no se recomienda la utilización de hidroxicloroquina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 375 casos. A partir del último informe se han notificado 15 casos nuevos. En 69 de los 361 casos, la hidroxiclороquina estaba como único fármaco sospechoso.

De los 375 casos, la mayoría correspondieron a adultos varones y 302 (81%) se consideraron graves.

### *Distribución de los casos por órgano o sistema:*

Se han comunicado 375 casos que describen 749 términos de reacciones adversas. Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (126 casos; 34%), seguidos de los trastornos gastrointestinales (92 casos, 24%), cardíacos (65 casos; 17%), lesiones e intoxicaciones (57 casos, 15%), dermatológicos (46, 12%), generales (46 casos; 12%) y hematológicos (40 casos; 11%).

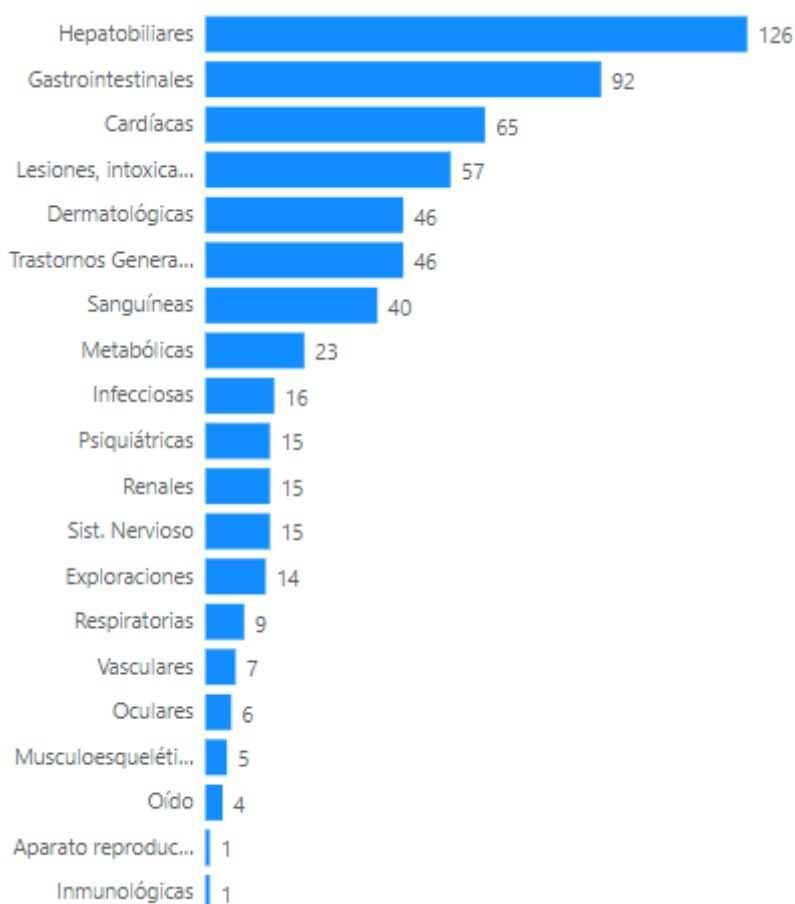


Figura 7. Distribución de los casos por órgano primario

### *Descripción de los casos considerados más relevantes*

Ninguno de los nuevos casos notificados añade información destacable a lo descrito hasta ahora.

Puede encontrar información adicional en la versión del informe “Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19” publicada el 3 de agosto de 2020<sup>16</sup>.

## **Lopinavir/ritonavir**

Los resultados del ensayo clínico RECOVERY<sup>1</sup> con lopinavir/ritonavir no muestran eficacia antiviral, ni disminución de la mortalidad de pacientes con COVID-19. Tampoco se observó beneficio clínico en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria o progresión a ventilación mecánica. De hecho, se interrumpió definitivamente el reclutamiento de este brazo del ensayo.

### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 292 casos, 14 de ellos a partir del último informe.

De los 292 casos, la mayoría correspondieron a adultos varones y 181 (62%) se consideraron graves.

### *Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema*

Se han comunicado 292 casos que describen 649 reacciones adversas. Los trastornos gastrointestinales han sido los más frecuentemente notificados (133 casos, 46%), seguido de hepatobiliares (56 casos, 19%) y cardíacos (50 casos, 17%).

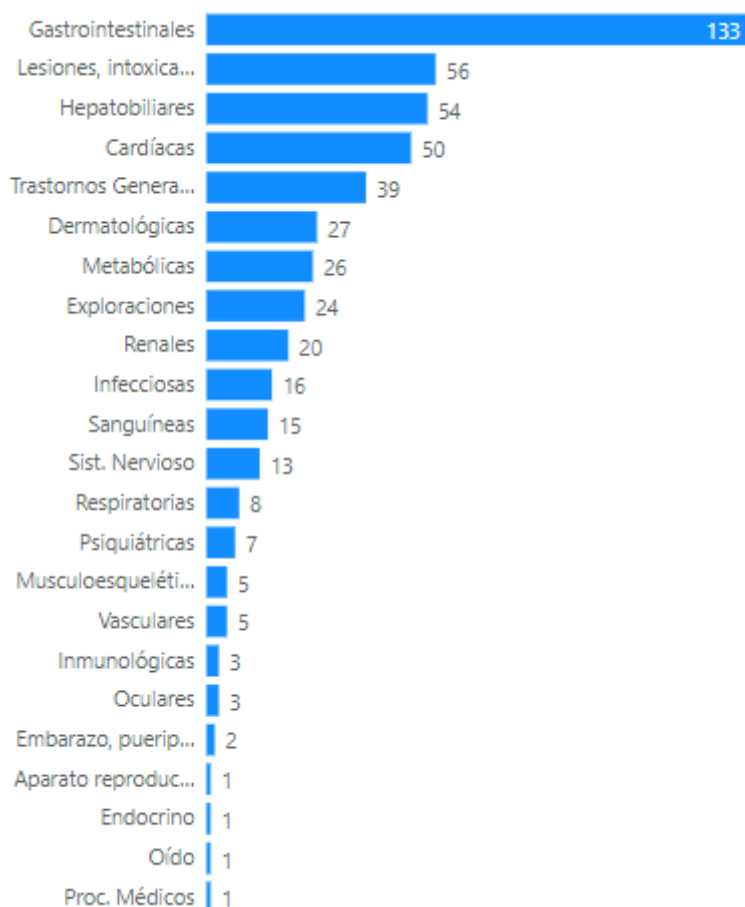


Figura 8. Distribución de los casos por órgano primario

### *Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes*

Ninguno de los nuevos casos de este periodo añade información relevante a lo descrito hasta ahora.

Puede encontrar información adicional en la versión del informe “Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19” publicada el 3 de agosto de 2020<sup>16</sup>.

## **Interferón beta-1B**

### *Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados*

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 16 casos. Desde el último informe no se han recibido ningún caso. De los 16, en ninguno el interferón beta-1b estaba como único fármaco sospechoso.

14 casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a adultos varones.

### *Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema*

Los 16 casos describen 42 reacciones adversas. Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (11 casos, 69%), seguido de gastrointestinales (5 casos, 31%).

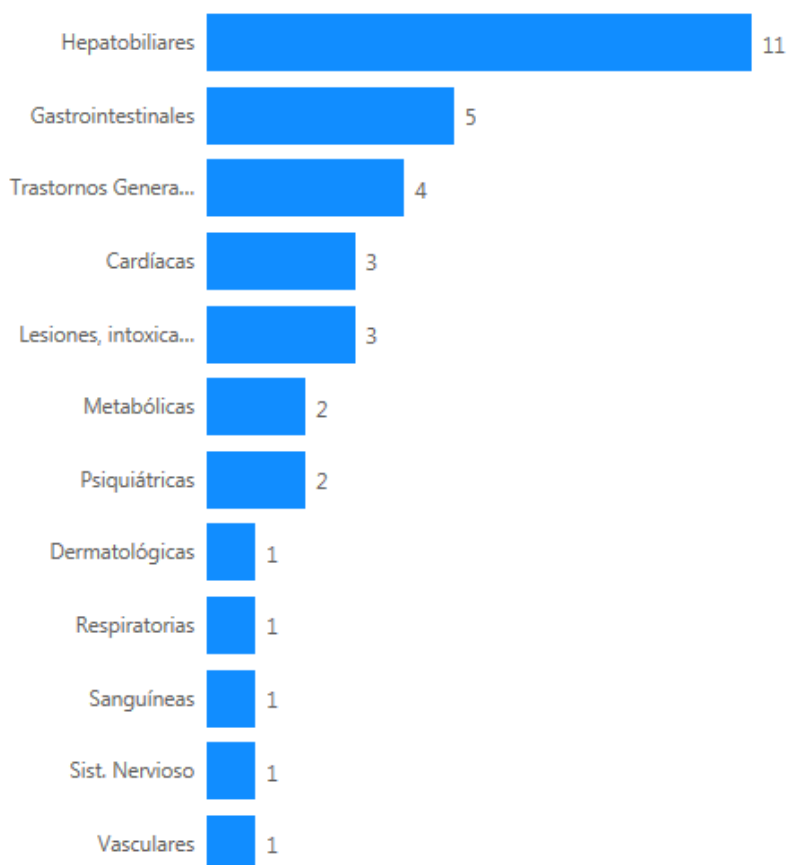


Figura 8: Distribución de los casos por órgano primario

### *Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes*

Puede encontrar información adicional en la versión del informe “Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19” publicada el 3 de agosto de 2020<sup>16</sup>.

## 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](http://www.notificaRAM.es), así como cualquier otro medio puesto a disposición por su [Centro Autonómico de Farmacovigilancia](#). Para ayudar a interpretar correctamente las notificaciones, es importante reflejar correctamente la siguiente información:

- o Edad y sexo del paciente.
- o 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.
- o 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).
- o 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 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

## Bibliografía

<sup>1</sup> RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

<sup>2</sup> Nota informativa MUH 28/2020: El CHMP concluye que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19. Publicado el 18 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/el-chmp-concluye-que-la-dexametasona-es-una-alternativa-eficaz-para-el-tratamiento-de-la-covid-19/>

<sup>3</sup>Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad «BOE» núm. 179, de 27 de julio de 2013 Referencia: BOE-A-2013-8191

<sup>4</sup>Veklury. Authorisation details. Disponible en : [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury/\\_/authorisation-details-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury/_/authorisation-details-section)

<sup>5</sup> Ficha técnica del medicamento. Disponible en Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>6</sup> Nota informativa MUH 20/2020: Recomendaciones para el tratamiento con remdesivir de pacientes con COVID-19. Publicado 28 de julio de 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-para-el-tratamiento-con-remdesivir-de-pacientes-con-covid-19/>

<sup>7</sup> Xu L. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International. 2020;00:1-7. doi: 10.1111/liv.14435

<sup>8</sup> EU Risk Management Plan for Remdesivir: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/veklury-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/veklury-epar-risk-management-plan_en.pdf)

<sup>9</sup> Wang F et al, Pancreatic Injury Patterns in Patients with Coronavirus Disease 19 Pneumonia. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):367-370

<sup>10</sup>INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD DIRIGIDA A LOS PROFESIONALES SANITARIOS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>11</sup>Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2 de mayo de 2020;395(10234):1417-8.

<sup>12</sup>Gastrointestinal Perforation After Treatment With Tocilizumab: An Unexpected Consequence of COVID-19 Pandemic Mikel Rojo, MDI et al

<sup>13</sup>Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 7 de mayo de 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204657/>

<sup>14</sup>Nota informativa de medicamentos de uso humano, COVID-19: MUH 15/2020: La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxicloroquina

---

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-15-2020-hidroxicloroquina.pdf>

<sup>15</sup> Nota informativa de medicamentos de uso humano, COVID-19: MUH (FV) 7/2020: Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID. Disponible en:

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/)

<sup>16</sup> Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19, versión publicada el 3 de agosto de 2020.