

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

(Datos del 1 de marzo al 3 de mayo de 2020)

Fecha de publicación: 14 de mayo de 2020

Índice

Índice.....	1
Contenido, interpretación y presentación de los datos.	2
Hallazgos más relevantes.....	5
Arritmias cardíacas	5
Trastornos psiquiátricos	6
Trastornos hepáticos	7
Trastornos hematológicos	8
Trastornos renales	9
Pancreatitis	10
Recomendaciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para el tratamiento de la COVID-19.....	11
Bibliografía	12

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 notifica 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

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

Hasta el 3 de mayo de 2020 se han registrado en FEDRA un total de 149 casos de sospechas de reacciones adversas en pacientes con COVID-19 tratados con los fármacos objeto de seguimiento.

De los 149 casos, 140 (94%) han sido notificados directamente a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el 6% restante a través de la industria farmacéutica. La mayoría han sido comunicados por profesionales sanitarios (147 casos, 99%) y 5 casos (3%) proceden de estudios. De los 149 casos, 99 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 media de edad de los pacientes es de 59 años y el 78% 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.

De los casos notificados, hidroxiclороquina aparece registrado como medicamento sospechoso en 117 casos, tocilizumab en 47, lopinavir/ritonavir en 39, remdesivir en 4, cloroquina en 2, interferón beta 1B en 2 y baricitinib en 1 caso. No se han recibido notificaciones con interferón alfa 2B, ruxolitinib, sarilumab, siltuximab ni anakinra. 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 (55 casos), enoxaparina (15 casos), y paracetamol (14 casos).

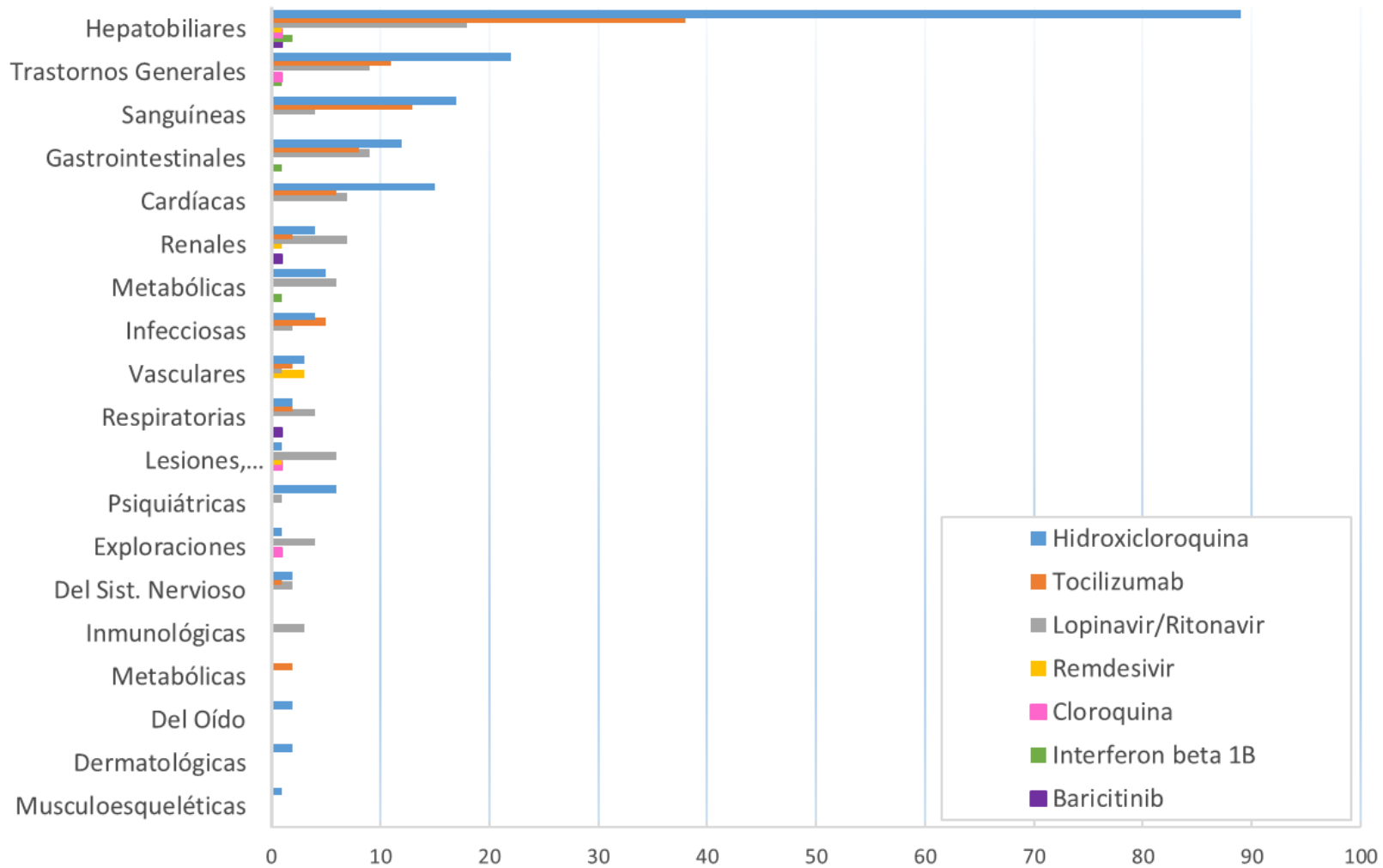
Tabla 1: Fármacos sospechosos utilizados en COVID-19

Fármacos sospechosos utilizados en COVID-19	Casos Notificados
Hidroxiclороquina + Azitromicina	38
Hidroxiclороquina	25
Hidroxiclороquina + Azitromicina + Tocilizumab	24
Lopinavir/ritonavir	16
Hidroxiclороquina + Lopinavir/ritonavir	11
Hidroxiclороquina + Tocilizumab	10
Tocilizumab	7
Hidroxiclороquina + Azitromicina + Lopinavir/ritonavir	3
Hidroxiclороquina + Azitromicina + Lopinavir/ritonavir + Tocilizumab	3
Remdesivir	3
Baricitinib	1
Otras combinaciones	8
TOTAL	149

De los 149 casos registrados en este periodo, 140 son graves¹ (94%), ya que la notificación de los mismos es prioritaria frente a los casos menos graves. En ellos se describen 261 sospechas de reacciones adversas. En la gráfica 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. Las reacciones hepatobiliares están sobrerrepresentadas debido al programa de vigilancia activa de un hospital donde revisan las analíticas de estos pacientes.

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.

Gráfica 1: Distribución de las reacciones adversas notificadas por órgano o sistema para cada fármaco en seguimiento.



Hallazgos más relevantes

Arritmias cardíacas

Durante el periodo de seguimiento se han recibido 13 casos en los que se comunican un total de 19 reacciones adversas relacionadas con alteraciones del ritmo cardíaco. En seis casos el paciente falleció. La gráfica 2 muestra cómo se agrupan estas reacciones notificadas.

Gráfica 2: Reacciones adversas según el tipo de arritmia cardíaca.



En 12 de los 13 casos recibidos, el paciente se encontraba en tratamiento con hidroxicloroquina. El caso restante se trata de una paciente recién nacida (prematura, por cesárea) cuya madre recibía lopinavir/ritonavir para el tratamiento de su COVID-19.

La AEMPS publicó el pasado 22 de abril una nota informativa sobre cloroquina e hidroxicloroquina advirtiendo sobre el aumento del riesgo de trastornos del ritmo cardíaco con la administración de dosis altas o junto con otros medicamentos que compartan este mismo riesgo. Así, de los 12 casos comunicados con hidroxicloroquina, todos estaban recibiendo también al menos otro medicamento con riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG, principalmente azitromicina y/o levofloxacino. Todos los pacientes excepto uno recibieron una dosis inicial de 800mg/día de hidroxicloroquina, seguida de 400mg/día, y las reacciones aparecieron entre 1 y 15 días tras el inicio del tratamiento.

En cuanto a los 6 casos con desenlace mortal, la edad media de los pacientes fue de 70 años, encontrándose tres de ellos ingresados en la UCI. De estos casos, tres presentaban antecedentes cardíacos relevantes (como insuficiencia cardíaca avanzada, HTA, cardiopatía isquémica).

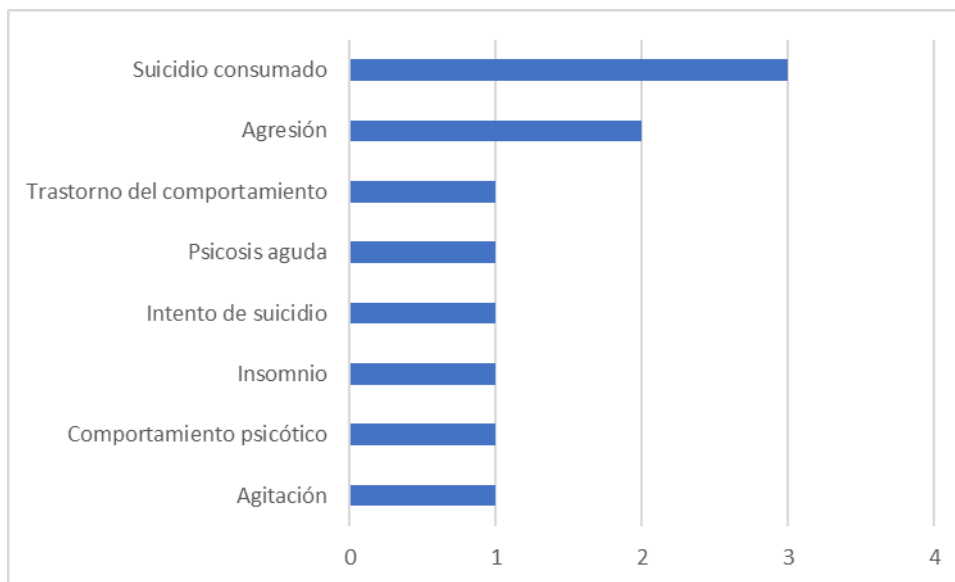
Si bien no puede descartarse la infección SARS-CoV-2 como causa de la muerte, cabe señalar que todos estos pacientes recibieron hidroxicloroquina junto con otros fármacos que también pueden causar un alargamiento del intervalo QT, o bien presentaban potencial de interacción farmacocinética (lopinavir/ritonavir en 3 de los casos).

- En 12 de los 13 casos recibidos los pacientes estaban en tratamiento con hidroxiclороquina y al menos otro medicamento con riesgo arritmogénico, principalmente azitromicina.
- 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 7 casos de trastornos psiquiátricos. Cabe destacar que 6 de ellos corresponden a cuadros graves de trastornos psiquiátricos en pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina. El caso restante corresponde a un cuadro de insomnio en un paciente tratado con lopinavir/ritonavir.

Gráfica 3: Reacciones adversas psiquiátricas notificadas



Los seis casos graves de trastornos psiquiátricos con hidroxiclороquina corresponden a tres suicidios consumados, una psicosis aguda con intento de suicidio, un comportamiento psicótico y una alteración de la conducta con agresividad. Estos cuadros aparecieron entre los 2 y 5 días de iniciar el tratamiento, excepto en un caso que ocurrió a los 26 días. En todos ellos se trataba de pacientes de sexo masculino y sus edades oscilaban entre los 26 y los 85 años.

El único medicamento considerado sospechoso de haber producido la reacción es la hidroxicloroquina. En 5 pacientes se administró una dosis inicial de carga de 800 mg el primer día, seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 400 mg. El sexto paciente no recibió la dosis de carga, pero padecía una condición médica por la que la dosis de 400mg diaria podría considerarse una dosis elevada.

En cuanto a la medicación concomitante, en un caso el paciente estaba en tratamiento con dos medicamentos relacionados con ideación suicida.

La hidroxicloroquina se retiró en la mitad de los pacientes; uno de ellos se recuperó, otro no se recuperó y en el tercero se desconoce el desenlace. Los otros tres pacientes fallecieron.

De los 6 pacientes, 4 no tenían antecedentes psiquiátricos y en los otros dos se desconoce esa información.

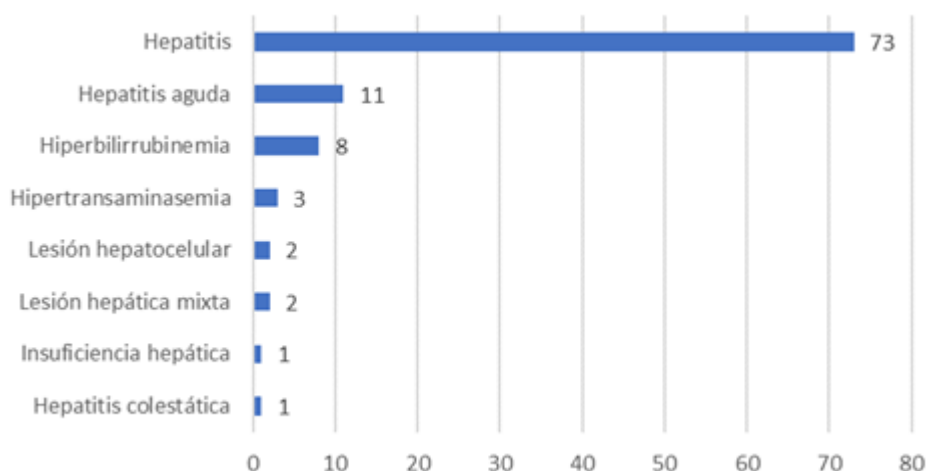
La hidroxicloroquina puede causar un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas, como agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonia, psicosis e ideación suicida, aunque su aparición tiene una frecuencia baja^{2 3} y se suelen resolver con la retirada del medicamento. Estos efectos se pueden producir a cualquier edad, durante el uso agudo o crónico, y en pacientes con o sin antecedentes personales de trastorno psiquiátrico.

- La hidroxicloroquina y la cloroquina pueden causar manifestaciones neuropsiquiátricas graves en pacientes con o sin historia previa de trastornos psiquiátricos.
- Se han notificado 3 suicidios consumados, 1 intento de suicidio, 1 cuadro psicótico y 1 alteración de la conducta en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina. Todos ellos ocurrieron en los primeros días de tratamiento.
- Dos de los pacientes antes del intento de suicidio presentaron agresividad.
- Se debe extremar la precaución y la vigilancia ante cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina.

Trastornos hepáticos

Se han recibido 95 notificaciones de trastornos hepáticos con medicamentos utilizados en COVID-19 que describen 101 reacciones adversas, en las que interviene mayoritariamente hidroxicloroquina (64%) como sospechoso, y muy frecuentemente en combinación con otros fármacos que también pueden producir trastornos hepáticos como azitromicina, ceftriaxona, lopinavir/ritonavir y/o tocilizumab. Las reacciones adversas notificadas se muestran en la gráfica 4, siendo la hepatitis la más frecuente (73 hepatitis, 11 hepatitis agudas, 1 hepatitis colestásica). En 93 pacientes (98%) se consideró que las sospechas de reacciones adversas eran graves.

Gráfica 4: Reacciones adversas hepáticas notificadas



La edad media de los pacientes fue de 55 años, y 78 (82%) eran hombres. En 15 de las reacciones adversas descritas el paciente se recuperó, en 49 estaba recuperándose, en 1 falleció y en el resto no se había recuperado o el desenlace era desconocido. En 18 de los casos, se observaron analíticas previas en las que la función hepática ya estaba alterada, empeorando durante el tratamiento.

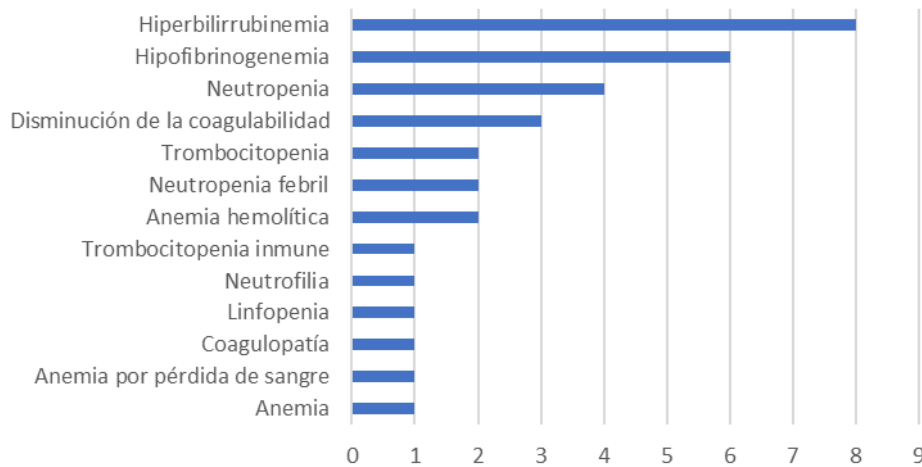
La mayoría de estos casos 85 (89%), proceden de un único hospital que tiene implantado un sistema de farmacovigilancia activa que revisa resultados analíticos de los pacientes para detectar posibles reacciones adversas. Esto explica que los trastornos hepáticos estén sobrerrepresentados con respecto al total de notificaciones recibidas.

Se han descrito alteraciones hepáticas asociadas a la propia infección por COVID-19^{4 5}. Las fichas técnicas⁶ de hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ceftriaxona y tocilizumab recogen alteraciones de la función hepática incluyendo en 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 notificado 25 casos con medicamentos administrados para el tratamiento de la COVID-19. De estos, 17 proceden de un programa de farmacovigilancia activa de un hospital, que revisa las posibles alteraciones en las analíticas de los pacientes. La gráfica 5 muestra las 33 reacciones adversas relacionadas con trastornos hematológicos descritas en los 25 casos notificados.

Gráfica 5: Reacciones adversas hematológicas



Entre ellos, destacar 8 casos de hiperbilirrubinemia, en 6 asociada a hepatitis. Tanto en la ficha técnica de tocilizumab como en la de lopinavir/ritonavir, se describe la hiperbilirrubinemia como reacción adversa asociada al tratamiento. No obstante, se han descrito alteraciones hepáticas asociadas a la propia infección por SARS-CoV-2, con aumento de la bilirrubina total⁸.

En los 6 casos de hipofibrinogenemia los pacientes estaban recibiendo tocilizumab. La hipofibrinogenemia es una reacción adversa frecuente conocida para tocilizumab.

Adicionalmente se han notificado 2 casos de hemorragias rectales, 1 de melenas con trombosis venosa profunda, 1 de coagulopatía junto con hipofibrinogenemia y 1 de hemorragia gastrointestinal con anemia posthemorrágica. En todos figura tocilizumab como sospechoso y en tres de ellos junto con hidroxycloquina. Estos casos podrían estar relacionados con la hipofibrinogenemia. Existe asimismo cierta evidencia de que el propio SARS-CoV-2 puede facilitar la inducción de alteración del endotelio en varios órganos como consecuencia directa de la participación viral⁹.

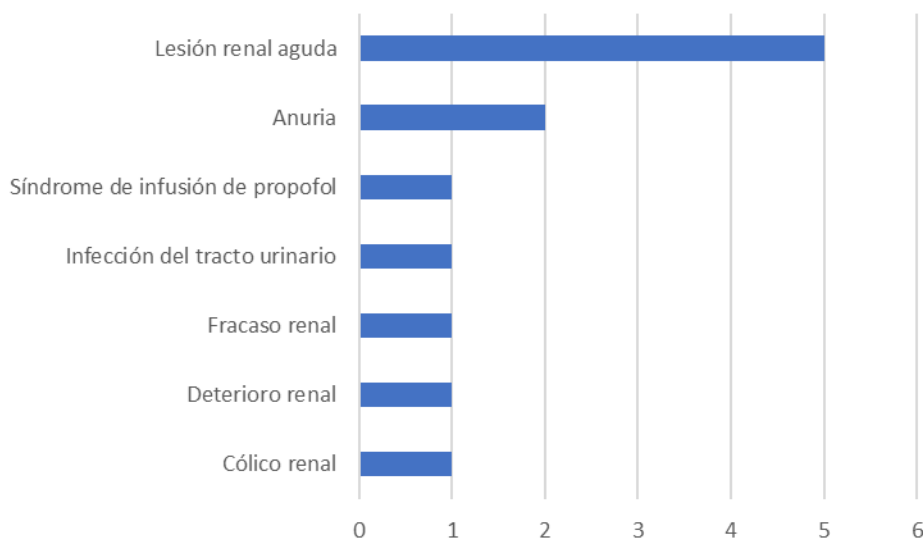
De los 5 casos de neutropenia, 3 se asociaron con hidroxycloquina, 1 con tocilizumab y 1 con ambos fármacos. Para la hidroxycloquina están descritas las leucopenias y para tocilizumab las neutropenias. En 4 de los casos se retiró el fármaco y el paciente está en recuperación.

En ninguno de los dos casos notificados de anemia hemolítica con hidroxycloquina consta si el paciente presentaba déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Trastornos renales

Durante este periodo se han notificado 11 casos que describen 12 reacciones adversas de trastornos renales. Todas han sido consideradas graves. La edad media de los pacientes fue 63 años. La gráfica 6 muestra las sospechas de reacciones adversas descritas.

Gráfica 6: Reacciones adversas renales



Se registran seis reacciones pertenecientes a trastornos renales en pacientes tratados con lopinavir/ritonavir, solo o en combinación con otros 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, y aunque el perfil de seguridad de remdesivir no está aún caracterizado, los eventos renales se han considerado como eventos de especial interés para este fármaco. También se registra un caso de lesión renal aguda con desenlace mortal con baricitinib en contexto de un cuadro de embolia pulmonar e insuficiencia hepática y, tres notificaciones con tocilizumab, una infección del tracto urinario en la que se encuentra como único sospechoso, y otras de lesión renal aguda y cólico renal que cursan dentro de un cuadro de pancreatitis, hiperamilasemia y hepatitis junto con otros tratamientos para la COVID-19.

Pancreatitis

Se han notificado 2 casos de pancreatitis aguda, en los que aparece tocilizumab como medicamento sospechoso, además de otra medicación. Estas reacciones adversas no son conocidas para tocilizumab y en todos los casos notificados existen causas y/o otros medicamentos sospechosos de causar las reacciones adversas. En una de ellas, el paciente además tomaba lopinavir/ritonavir. La pancreatitis y el aumento marcado de triglicéridos están descritos para lopinavir/ritonavir como reacciones adversas frecuentes.

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 Autonómico 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. Indicar si se trata de tratamiento o profilaxis. Además de los medicamentos sospechosos 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.

Nota:

Del total de 149 casos utilizados en la elaboración de este informe, **6** fueron notificados al centro de Farmacovigilancia de las Islas Baleares, procedentes en su totalidad del **HOSPITAL COMARCAL DE MANACOR**.

Bibliografía

¹ Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS- CoV-2, (actualizado a 16 de abril de 2020) <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%91119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

² Gonzalez-Nieto JA; Costa-Juan E. Psychiatric symptoms induced by hydroxychloroquine. *Lupus* 2015; 24; 339-40

³ Pinho de Oliveira N, de Mello A, Ornelas AC, Pinho de Oliveira C, Egido A, Cardoso A. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. *Comprehensive Psychiatry* 2013; 54: 1185-9

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>

⁸ Parohan M, Yaghoubi S, Seraj A. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepato Res [Internet]*. n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hepr.13510>

⁹ Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395:1417-8.