

Notificaciones de sospechas de RAM con tratamientos para la COVID-19

Este artículo revisa y comenta la información de sospechas de RAM recibidas hasta el 17 de mayo de 2020 en España, que se hizo pública el 22 de mayo de 2020 y que se actualizará periódicamente¹.

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 los ciudadanos 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 de cambios en la forma de presentación de reacciones adversas ya conocidas.

De los 182 casos, 168 (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 (175 casos, 96%) y 9 casos (5%) proceden de estudios.

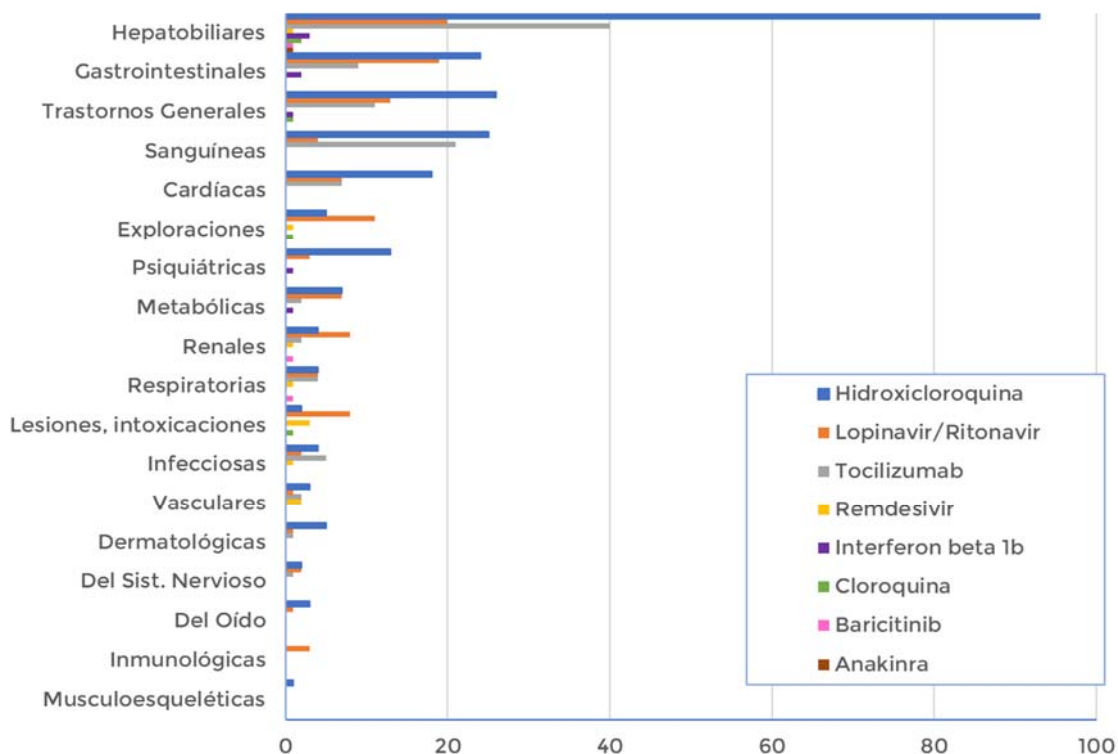
De los casos notificados, la hidroxiclороquina aparece registrado como medicamento sospechoso en 145 casos, tocilizumab en 55, lopinavir/ritonavir en 51, remdesivir en 5, interferón beta 1B en 4, cloroquina en 3, baricitinib en 1 y anakinra en otro

caso. No se han recibido notificaciones con interferón alfa 2B, ruxolitinib, sarilumab ni siltuximab.

En los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas el número de notificaciones que se reciben se relaciona con el número de pacientes que reciben el tratamiento, cuantos más pacientes lo reciban más reacciones adversas se notifican. Sin embargo, el número de notificaciones no se puede utilizar para estimar la incidencia de aparición de las reacciones adversas con cada medicamento, debido a que no se notifican todas las reacciones adversas que se diagnostican, ni del mismo modo cada tipo de reacción adversa, ni de la misma manera con cada medicamento.

Como se comentaba en el artículo anterior, un importante número de estas notificaciones proceden de un hospital de Madrid que tiene un

Figura 1.- Distribución de las sospechas de reacciones adversas notificadas con medicamentos en tratamiento de la COVID-19 clasificadas por órgano o sistema¹.



sistema de farmacovigilancia que detecta posibles reacciones adversas a través de alertas de laboratorio². Es lo que justifica que en las notificaciones de sospechas de RAM con tratamientos para la COVID las reacciones adversas hepáticas o las hematológicas sean tan frecuentes. Pero como puede observarse en la Figura 1, aunque en general las reacciones adversas hepáticas son las más frecuentes con todos los medicamentos, la distribución varía para los diferentes medicamentos.

El informe recoge algunas recomendaciones a tener en cuenta en el tratamiento de estos pacientes¹

HIDROXICLOROQUINA/ CLOROQUINA Y ARRITMIAS CARDIACAS

Se han comunicado 18 casos de arritmias cardíacas, 17 en pacientes tratados con hidroxiclороquina (13 en combinación con 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.

HIDROXICLOROQUINA/ CLOROQUINA Y TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

La hidroxiclороquina y la cloroquina pueden causar manifestaciones neuropsiquiátricas graves en pacientes con o sin historia previa de trastornos psiquiátricos.

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.

Dos de los pacientes antes del intento de suicidio presentaron agresividad y otros dos estados de ánimo depresivo.

Se debe extremar la precaución y la vigilancia ante cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina.

REACCIONES ADVERSAS HEPÁTICAS

Se han descrito alteraciones hepáticas asociadas a la propia infección por COVID-19^{3,4}. Las fichas técnicas⁵ de los medicamentos que contienen hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ceftriaxona 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 tratamiento⁶.

CONCLUSIÓN

El programa básico de farmacovigilancia es la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, pues por su flexibilidad permite detectar posibles problemas con los medicamentos en el menor tiempo posible.

Según vayan llegando las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas detectadas en los estudios postautorización que están en marcha en España y mientras se van publicando los estudios epidemiológicos que se han ido realizando en todo el mundo^{7,8} se irá incrementando el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de los abordajes terapéuticos que se han utilizado en la COVID-19.

Ahora que la presión asistencial está disminuyendo, animamos a todos los profesionales sanitarios a retomar la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, las detectadas en la práctica asistencial habitual y las que han ido recogiendo en los estudios posautorización que lleven a cabo.

Bibliografía

- 1.- Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19.
<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>
- 2.- Ramírez E et al. Programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio. Boletín RAM vol 27 nº 2010.
https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/bram/bol_ram_2010_mayo.pdf
- 3.-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)
- 4.-Ling Xu, Jia Liu, Mengji Lu, Dongliang Yang, Xin Zheng. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020; 00: 1–7.
- 5.- CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 6.- INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD DIRIGIDA A LOS PROFESIONALES SANITARIOS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1879>
- 7.- Mehra MR et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *www.thelancet.com* Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- 8.- Geleris J et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410