

Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura.

Número 28. Abril 2020

Edita: Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Autores: Eva M^a Trejo Suárez, Julián Mauro Ramos Aceitero.
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.
Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud

Contenido:

- 1.- Precaución con el uso de lopinavir/ritonavir y cloroquina/ hidroxiclороquina en pacientes con COVID -19
- 2.- Información de interés sobre aspectos farmacológicos relacionados con COVID-19

* Recordatorio:

RAM; ¿qué y cómo notificar?, ¿dónde encontrar tarjetas amarillas?

1. Precaución con el uso de lopinavir/ritonavir e Hidroxiclороquina/cloroquina en pacientes con COVID -19

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) y cloroquina/ hidroxiclороquina (CLQ/HCLQ) se encuentran entre los tratamientos que se utilizan en algunas de las estrategias terapéuticas, puestas en marcha en relación con la infección respiratoria por SARS-CoV-2, y que vienen recogidas en el documento¹ de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) para el manejo y tratamiento de los pacientes con Covid-19.

La evidencia disponible a día de hoy, de estas diferentes estrategias terapéuticas es escasa y los pocos estudios disponibles presentan muchas limitaciones metodológicas, por lo que existe incertidumbre sobre el beneficio clínico que aportan y sobre el riesgo que para el paciente representan estos tratamientos.

1.1. LOPINAVIR/RITONAVIR.

Lopinavir/ ritonavir está indicado² en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

La combinación LPV/r está comercializada con las siguientes presentaciones disponibles:

- LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD 200/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
- KALETRA 200/50 mg comprimidos recubiertos con película.
- KALETRA 80/20 mg solución oral, frascos de 60 ml.
- KALETRA 100/25 mg comprimidos recubiertos con película.

Entre las reacciones adversas más frecuentes descritas en ficha técnica² para la indicación autorizada, se encuentran la infección del tracto respiratorio superior e inferior, diarrea, náuseas, anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatía, trastornos de la glucosa en sangre, ansiedad, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, cefalea, insomnio, hipertensión, hepatitis y pancreatitis.

Además, presenta un riesgo potencial de interacciones² con gran cantidad de fármacos de múltiples grupos terapéuticos como antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes y corticoesteroides entre otros, ya que ambos principios activos son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450.

Notificaciones en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia).

La revisión incluye los casos espontáneos recibidos mediante notificación por tarjetas amarillas (incluidos los formatos electrónicos como notificaRAM.es), así como los recopilados por los titulares de autorización de comercialización. Cabe señalar que los casos procedentes de ensayos clínicos no se registran en FEDRA.

Los datos que se presentan abarcan hasta fecha de 29.02.2020 y se corresponden con notificaciones realizadas por la utilización del fármaco para la indicación autorizada.

El número de casos **de sospechas de reacciones adversas notificadas, relacionadas con la infección con COVID-19** aún no es muy significativo, dada el escaso margen de tiempo que se lleva utilizando y a la situación de emergencia en la que nos encontramos, la cual previsiblemente esté contribuyendo a disminuir la ya de por sí baja tasa de notificación habitual. El perfil de las reacciones adversas que se han notificado hasta la fecha, en relación con el tratamiento de la infección por COVID-19 se ajusta a las descritas en la ficha técnica, destacando un **aumento de aquellas relacionadas con problemas hepáticos, renales y cardíacas, siendo la mayoría de ellas graves.**

Número de casos

Total	393
Graves	305
Pediátricos	14
Adultos	352
Mayor de 65 años	7
Grupo edad desconocido	20

Gráfico de número de casos desglosado por gravedad

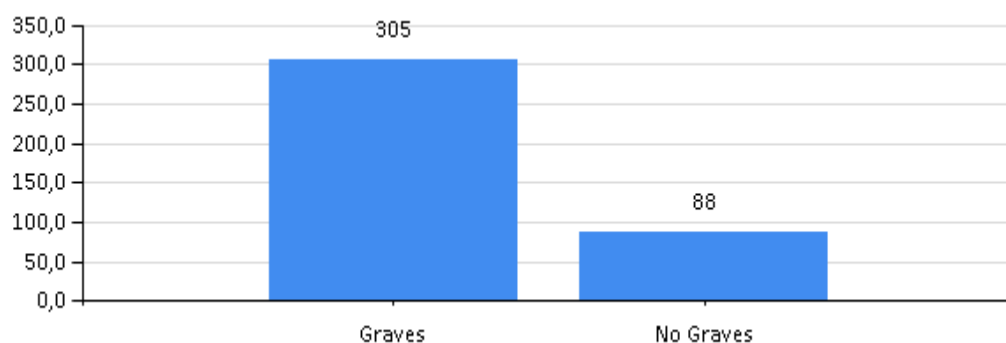


Gráfico de número de casos desglosado por grupos de edad

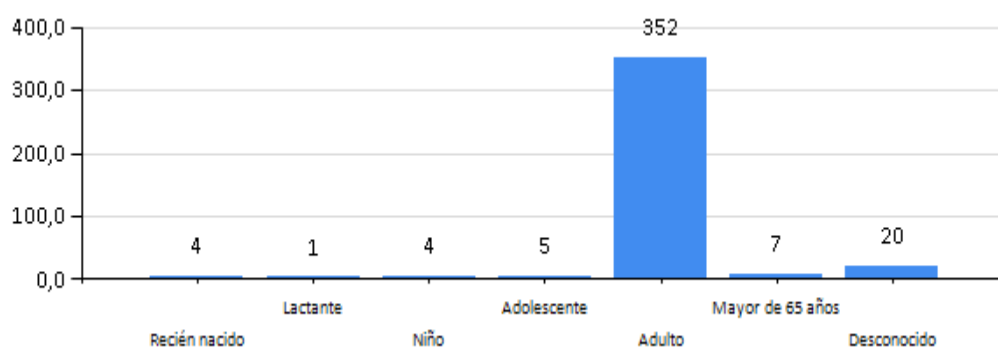
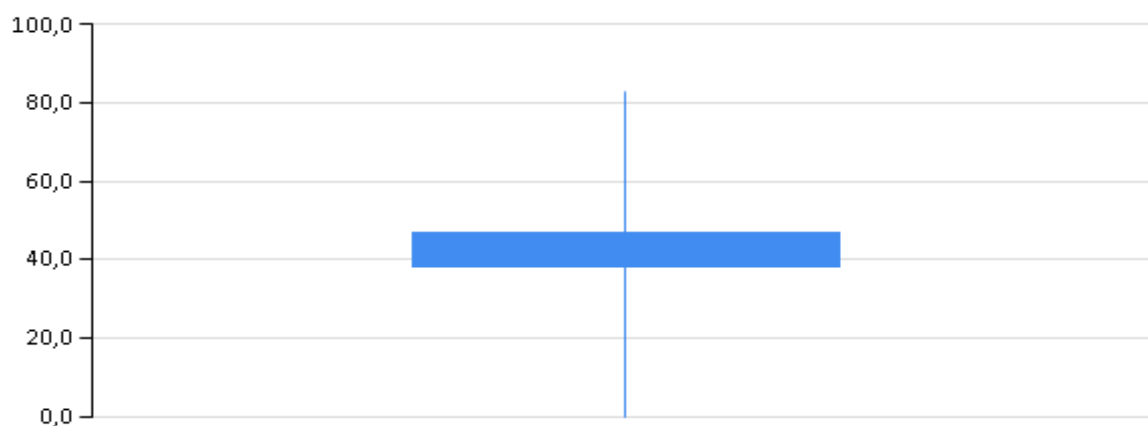


Gráfico boxplot de mediana de edad (edad en años)



Percentil 25%	Percentil 50%	Percentil 75%	Edad Máxima	Edad Mínima	Edad Promedio
38	42	47	83,00	0,00	42,332865

Distribución de las reacciones adversas más notificadas por órgano o sistema

*Reacciones adversas lopinavir/ritonavir	Número
Trastornos gastrointestinales	252
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	230
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	154
Trastornos hepatobiliares	144
Trastornos del sistema nervioso	136
Exploraciones complementarias	108
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	108
Trastornos renales y urinarios	97
Infecciones e infestaciones	95
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	75
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	71
Trastornos psiquiátricos	66
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	58
Trastornos cardiacos	53
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	52

1.2 HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA.

Cloroquina/Hidroxiclороquina (CLQ/HCLQ) son fármacos^{3,4} inicialmente utilizados como antimaláricos, que posteriormente han encontrado un mayor uso para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Están comercializadas las siguientes presentaciones:

DOLQUINE 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DUPLAXIL 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

HIDROXICLOROQUINA ARISTO 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

HIDROXICLOROQUINA RATIOPHARM 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

HIDROXICLOROQUINA ALDO-UNION 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG

RESOCHIN 155 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Entre las reacciones adversas más frecuentes descritas en ficha técnica^{3,4} se encuentran los trastornos oculares reversibles tras interrumpir el tratamiento de forma temprana, cefalea, pérdida del apetito y de peso, náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos. Otras reacciones destacables que aparecen con frecuencia rara o desconocida son: hipoglucemia, pancitopenia, sordera, acúfenos, miopatías, trastornos psicóticos y alteración de la función hepática. También pueden producir prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares graves, cuya frecuencia aumenta en presencia de otros factores de riesgo y mediante interacciones con otros fármacos.

Notificaciones en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia).

La revisión incluye los casos notificados espontáneamente mediante tarjetas amarillas (incluidos los formatos electrónicos como notificaRAM.es) así como los recopilados por los titulares de autorización de comercialización.

Los casos procedentes de ensayos clínicos no se registran en FEDRA.

Al igual que lopinavir/ritonavir, los datos que se presentan abarcan hasta fecha de 29.02.2020 y están relacionados con el uso para las indicaciones autorizadas. El número de **casos de sospechas de reacciones adversas notificadas relacionadas con la infección con COVID-19**, aún no es muy significativo, pero cabe destacar el **aumento considerable en las alteraciones hepáticas y algunos casos de alteraciones cardíacas** con desenlace fatal sobre todo cuando se administra conjuntamente con otros fármacos, entre ellos con azitromicina y la combinación lopinavir/ritonavir.

Número de casos

Total	407
Graves	189
Pediátricos	14
Adultos	293
Mayor de 65 años	87
Grupo edad desconocido	13

Gráfico de número de casos desglosado por gravedad

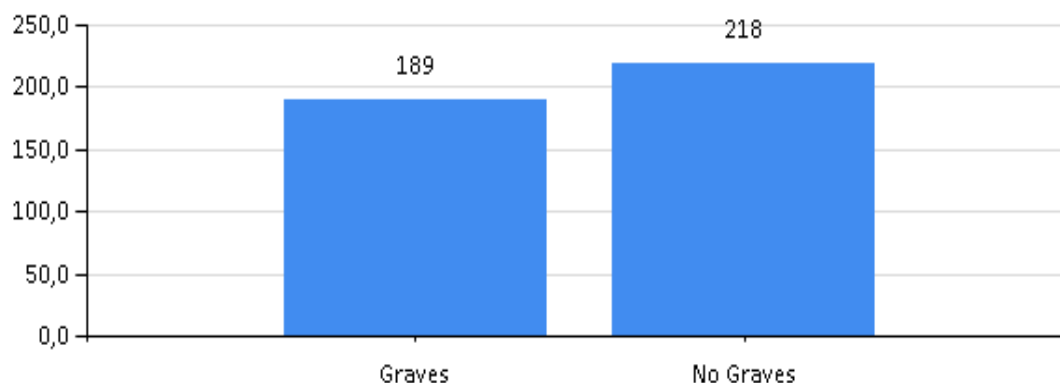


Gráfico de número de casos desglosado por grupos de edad.

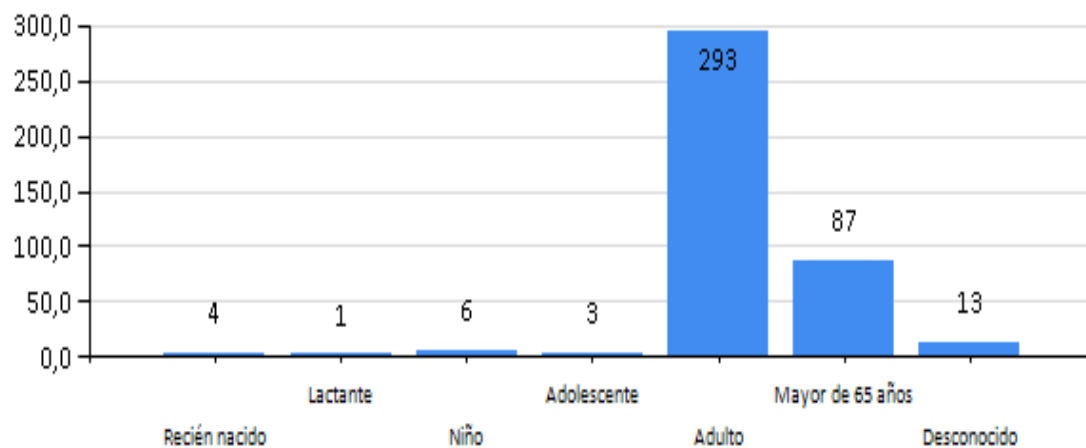
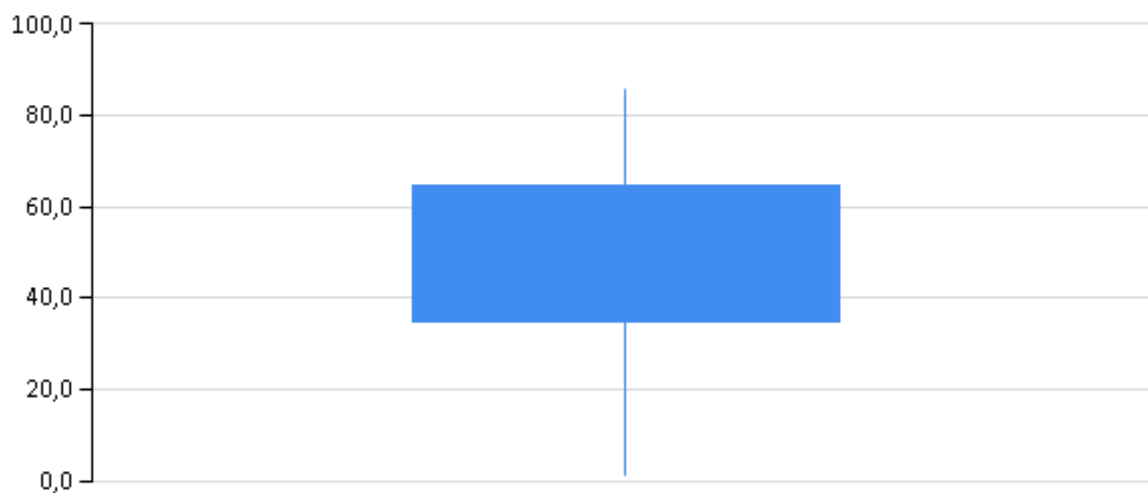


Gráfico boxplot de mediana de edad. (edad en años)



Percentil 25%	Percentil 50%	Percentil 75%	Edad Máxima	Edad Mínima	Edad Promedio
35	47,5	64,75	86,00	1,17	48,869554

Distribución de las reacciones adversas más notificadas por órgano o sistema

* Reacciones adversas cloroquina/hidroxicloroquina	Número
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	155
Trastornos del sistema nervioso	103
Trastornos gastrointestinales	96
Trastornos oculares	84
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	56
Trastornos cardiacos	50
Trastornos psiquiátricos	45
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	39
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	34
Exploraciones complementarias	30
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	25
Infecciones e infestaciones	18
Trastornos del oído y del laberinto	18
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	13
Trastornos hepatobiliares	10

CONCLUSIONES

1. La AEMPS¹ advierte que, aunque hay numerosos ensayos clínicos controlados en marcha, no existe por el momento evidencia disponible que permita recomendar un tratamiento específico para la infección por SARS-CoV-2.
2. Hasta la fecha¹ solo se dispone de datos parciales, preliminares, a veces únicamente obtenidos in vitro o incluso contradictorios, sobre la eficacia de uno u otro producto por lo que en la medida de lo posible debe priorizarse la posibilidad de realizar estudios clínicos que al tiempo que ofrezcan una alternativa de tratamiento plausible generen conocimiento útil.
3. Por tanto, en este contexto y hasta que no se disponga de evidencia concluyente no debería generalizarse el uso estos fármacos, sobre todo en pacientes de edad avanzada, polimedcados y pluripatológicos, ya que su mayor susceptibilidad a las reacciones adversas y el mayor riesgo de interacciones farmacológicas puede producir consecuencias no deseables.
4. Las características basales de los pacientes para los que se usan estos fármacos en sus indicaciones autorizadas difieren sustancialmente de los pacientes susceptibles de tratamiento con COVID-19, por lo podría aumentar la frecuencia de los problemas de seguridad ya conocidos con estos fármacos.
5. LPV/r no debería administrarse simultáneamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida.

6. La EMA⁵ (europea Medicines Agency) recomienda el uso de CLQ/HCLQ únicamente en el contexto de ensayos clínicos o bajo protocolos definidos que permitan generar evidencias sólidas acerca de su eficacia clínica en la situación actual de pandemia.
7. Las sospechas de reacciones adversas notificadas hasta la fecha al Sistema Español de Farmacovigilancia, relacionadas con el tratamiento de la infección por COVID-19, alertan de un incremento de trastornos hepáticos mayoritariamente con la combinación de estos tratamientos. También se han notificado algunos casos de muerte súbita que pudieran estar relacionados con problemas cardíacos derivados del tratamiento en pacientes con antecedentes de patología cardíaca, sobre todo por la adicción de efectos sobre la prolongación QT, y casos de reacciones psiquiátricas asociadas al uso de hidroxiclороquina descritas en ficha técnica.
8. La AEMPS⁶ advierte que CLQ/HCLQ pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco, debe tenerse precaución en la combinación con azitromicina y con otros fármacos que pueden provocar prolongación del intervalo QT (quinolonas, antipsicóticos, etc.), especialmente en pacientes con patología cardíaca previa. El efecto cardiotóxico de CLQ/HCLQ es dosis-dependiente.
9. La notificación de sospechas de reacciones adversas relacionadas con el uso de estos fármacos fuera de indicación es fundamental para mejorar la seguridad de los pacientes, especialmente cuando los hipotéticos beneficios de su utilización están por demostrar.

2. Información de interés sobre aspectos farmacológicos relacionados con Covid-19

La evidencia sobre los aspectos farmacoterapéuticos relacionados con el COVID-19 es muy dinámica y se producen constantes novedades. A continuación, se facilitan enlaces a información que puede ser útil y relevante. Recomendamos acceder periódicamente porque los documentos se van actualizando con nueva información.

1. [Tratamientos disponibles para la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Actualización de la información.](#)

2. **Interacciones de medicamentos experimentales y habituales en pacientes con infección por COVID-19**

- <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- [Interacciones de fármacos COVID-19 asociados a fármacos utilizados en el asma](#)

3. [Fármacos de consumo frecuente que incrementan el riesgo de neumonía](#)

4. [Ibuprofeno y AINE: no hay datos de que agraven la infección por COVID-19](#)

5. [Medicamentos en investigación para la infección por COVID-19](#)

6. [Información sobre investigación clínica sobre la COVID-19](#)

7. Antihipertensivos y COVID-19

- <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/>
- [Inhibidores del sistema renina-angiotensina como potencial terapia frente a la COVID-19](#)
- [infección COVID-19 y el sistema renina angiotensina](#)

8. [¿Está justificado el uso de corticoesteroides en el manejo de pacientes con COVID-19?](#)

9. Tratamiento del COVID-19 con Cloroquina e hidroxicloroquina.

- [Cloroquina e hidroxicloroquina como potenciales terapias frente a la COVID-19](#)
- [La EMA recuerda que la cloroquina y la hidroxicloroquina aún no han demostrado su eficacia para tratar la COVID-19. Recomendaciones de uso.](#)
- [Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19](#)
- [Factores de riesgo de arritmias por prolongación del QT.](#)

10. [Lopinavir-Ritonavir como potencial terapia frente al COVID-19](#)

11. [Tocilizumab como potencial terapia frente al COVID-19](#)

Bibliografía consultada

1. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 (actualizado a 16.04.2020). Disponible en: <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. Fichas técnicas de Lopinavir/Ritonavir. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172008/FT_01172008.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT_01172006.html
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172003/FT_01172003.html
3. Fichas técnicas de Hidroxicloroquina. Disponibles en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81939/FT_81939.html
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83938/FT_83938.html
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83938/FT_83938.html
4. Ficha técnica de cloroquina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/15797/FT_15797.html
5. EMA COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf
6. Nota informativa de la AEMPS. Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>

*Recordatorio

¿Qué se debe notificar?:

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a nuevos medicamentos o bajo seguimiento adicional (aquellos en los que aparece el símbolo: ▼)
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

¿Cómo Notificar?:

- Por formulario web: www.notificaRam.es (método preferible)
- Por correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es mediante formulario modelo "tarjeta amarilla" on line.
- Por fax: 924 38 25 09.
- Por teléfono: 924 38 21 58.

¿Dónde encontrar ejemplares de "tarjeta amarilla" on line?:

- En Gestor documental del Portal del SES, en el apartado de Farmacovigilancia.
- En la pagina web salud Extremadura en el apartado informes y documentos técnicos

Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura

Subdirección de Epidemiología.

Dirección General de Salud Pública.

Servicio Extremeño de Salud.

Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.

Junta de Extremadura.

Avda. de las Américas, 2 – 06800 Mérida

Teléfono: 924 38 21 58 Fax: 924 38 25 09

Correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es

Deposito legal: BA-000426-2013

ISSN: 1887-0090