

CENTRO REGIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA
DE CASTILLA Y LEÓN
Facultad de Medicina · Valladolid



La hidroxiclороquina en el tratamiento de la COVID-19: sospechas de reacciones adversas notificadas al sistema español de farmacovigilancia

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA



2020-2021

ANDREA GONZÁLEZ DE GODOS
TUTORA: MARÍA SAINZ GIL

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN : La hidroxiclороquina (HCQ) fue uno de los primeros tratamientos utilizados en la COVID-19. Los sistemas de farmacovigilancia analizan la información de los casos notificados para identificar nuevos riesgos asociados al uso de medicamentos.

OBJETIVOS: conocer las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) en las que HCQ era el fármaco sospechoso en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio observacional descriptivo en la base de datos española de farmacovigilancia (FEDRA) de las sospechas de RAM entre 1/03/20 y 21/12/20 relacionadas con el uso de la HCQ en el tratamiento de la COVID-19.

RESULTADOS: se encontraron 302 casos de sospechas de RAM a HCQ usada en COVID-19 , principalmente en abril (37%). El 63% de los pacientes eran hombres y la mediana de edad fue de 60,5 años. Los casos fueron considerados graves en un 90,4% y, de ellos, 6% resultaron mortales. Las principales RAM asociadas a los casos mortales fueron los trastornos cardiacos (32%, arritmias ventriculares), trastornos psiquiátricos (20%, suicidios consumados) y muerte súbita (15%). Las RAM notificadas con mayor frecuencia son los trastornos hepáticos (22.8%), los trastornos gastrointestinales (12.8%) y trastornos cardiacos (10.4%). Los grupos de fármacos más implicados, excluyendo la HCQ, fueron los antibióticos (31%), antivirales (25%) e inmunosupresores (6%).

CONCLUSIONES: Los casos de sospechas de RAM por HCQ en pacientes con COVID-19 notificados al SEFV-H representan un alto porcentaje de los casos notificados por HCQ en el país en ese periodo. Su evolución ha sido paralela a la información científica que ha ido surgiendo sobre la eficacia de la HCQ en el tratamiento de la COVID-19. La mayoría de los casos de sospechas de RAM fueron graves, siendo mortales en un 6% (trastornos cardiacos como principal causa de muerte). El uso conjunto de la HCQ y otros fármacos (macrólidos, antivirales) podría potenciar estos trastornos cardiacos. Se identifican los trastornos psiquiátricos (y en concreto los suicidios consumados) como un riesgo potencial asociado a la HCQ.

PALABRAS CLAVE: hidroxiclороquina, coronavirus, COVID-19, farmacovigilancia, reacciones adversas medicamentosas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
Farmacovigilancia	3
JUSTIFICACIÓN.....	3
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	5
Evolución de las notificaciones.....	5
Origen de la notificación.....	6
Características de los pacientes.....	7
Gravedad	8
Características de las reacciones adversas notificadas.....	10
Latencia	11
Dosis de hidroxiclороquina empleada.....	11
Principios activos	12
DISCUSIÓN.....	13
Evolución	13
Origen de la notificación.....	13
Características de los pacientes.....	14
Gravedad	14
Características de las reacciones adversas notificadas.....	14
Latencias.....	15
Dosis.....	15
Principios activos	16
Fortalezas y debilidades del estudio.....	16
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXOS.....	22
Anexo I.....	22
Anexo II.....	24
Anexo III.....	29

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un agrupamiento de 27 casos de neumonía de etiología desconocida con inicio de síntomas el 8 de diciembre, incluyendo siete casos graves, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, sin identificar la fuente del brote. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, que ha sido denominado SARS-CoV-2. La OMS denominó a la enfermedad asociada a este virus COVID-19 en febrero de 2020 y la declaró pandemia. Desde su aparición, el SARS-CoV-2 se ha extendido rápidamente a más de 214 países en todo el mundo, provocando una pandemia mundial a gran escala.[1]

La mayoría de los casos de COVID-19 son leves. En algunas personas puede ser más grave y causar neumonía o dificultades respiratorias. No existe un tratamiento específico, pero sí tratamientos para el control de sus síntomas [2].

La rápida propagación mundial de este virus y la preocupante tasa de mortalidad asociada alentó a la comunidad médica y a los responsables políticos a explorar todas las intervenciones disponibles para controlar este brote. Varios tratamientos (antivirales, antibióticos, glucocorticoides, medicina tradicional china, antipalúdicos como la cloroquina (CQ) y su derivado hidroxiclороquina (HCQ)) se sugirieron como opciones para el tratamiento y/o profilaxis de la COVID-19 con una eficacia poco clara[3] [4]. La CQ y HCQ han estado en el mercado por más un siglo y se han utilizado no solo para el paludismo, sino también para varias enfermedades reumáticas (Lupus eritematoso sistémico y Artritis reumatoide)[4] por sus propiedades antiinflamatorias, asequibilidad y el hecho de que hayan demostrado un buen perfil de seguridad. Por eso, el uso de antipalúdicos en el tratamiento y profilaxis de la COVID-19 fue una de las primeras estrategias a utilizar [5]. Sin embargo, actualmente carecen de autorización para utilizarse para dicho fin.

Tanto CQ como HCQ tienen estructuras químicas estrechamente relacionadas . Sin embargo, sus mecanismos de acción aún no están completamente aclarados. Varios estudios han revelado que ambos fármacos tienen actividad antiviral in vitro a través de diferentes mecanismos . Por ejemplo, se ha demostrado que CQ interfiere con diferentes etapas del ciclo de vida viral, inhibe la quinona reductasa-2 (una enzima involucrada en la biosíntesis del ácido siálico[5]) , puede afectar a la replicación inhibiendo la expresión

génica viral y también puede prevenir la infección de las células por el virus al interferir con la glicosilación de los receptores del SARS-CoV.[4] Por otro lado, HCQ tiene efectos similares a CQ al interferir con la glicosilación de ACE2, bloqueando la fusión virus / célula e inhibiendo la actividad lisosomal al aumentar el pH [3]. La HCQ, a una mayor dosis, podría tener una actividad antiviral más potente en comparación con la de la CQ. Por otro lado, la HCQ tiene un mejor perfil de seguridad (debido a una menor acumulación en los tejidos) y puede utilizarse durante el embarazo[6]. Además de la actividad antiviral directa, HCQ y CQ son medicamentos antiinflamatorios efectivos. Pueden reducir significativamente la producción de citocinas que aumentan en pacientes con COVID-19 y están estrechamente relacionadas con el síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) y otros resultados adversos [4].

Tanto HCQ como CQ tienen buenos registros de seguridad y efectos secundarios leves a dosis habituales y en periodos cortos de administración. Reacciones gastrointestinales, como vómitos y diarrea, son los efectos secundarios más comunes de estos fármacos. Otros efectos secundarios reversibles al suspender el tratamiento incluyen mareos, dolor de cabeza, deslumbramiento, tinnitus, alteraciones del gusto y del olfato, convulsiones, psicosis e irritabilidad. Por otro lado, los pacientes que toman estos medicamentos por períodos prolongados experimentan efectos tóxicos, como retinopatía y maculopatía en ojo de buey; los cuales generalmente son irreversibles, debido a su acumulación en el ojo. Los efectos secundarios de CQ y HCQ en el corazón son principalmente trastornos de la conducción (prolongación del intervalo QT y Torsades de pointes) y miocardiopatía, que suelen ser irreversibles y fatales . En cuanto al sistema nervioso, solo se sabe que la quinina(análogo natural de la hidroxicloroquina y cloroquina) es neurotóxica para las neuronas dopaminérgicas en el sistema límbico. Se necesitan más estudios para investigar los efectos de CQ y HCQ en el sistema nervioso central y periférico.[4]

Tanto la CQ como la HCQ demostraron ser prometedoras en resultados in vitro, sin embargo, estos datos aún no se han traducido en estudios significativos in vivo. Si bien algunos ensayos clínicos sugirieron efectos beneficiosos de CQ e HCQ en pacientes con COVID-19, no resultan concluyentes para incluirlos en ningún protocolo de tratamiento o profilaxis (la OMS interrumpió los grupos de tratamiento de la COVID-19 con HCQ el 4 de julio de 2020). [7]

Dada la incertidumbre actual, vale la pena tomar conciencia de los riesgos potenciales y ser racional en el uso de estos fármacos en pacientes con COVID-19 hasta disponer de ensayos clínicos aleatorios de calidad para aclarar su función en el tratamiento o la prevención de COVID-19 [3].

Farmacovigilancia

Todo medicamento puede producir algún efecto adverso no deseado, que se denomina reacción adversa a medicamentos (RAM). En España existe un sistema de farmacovigilancia llamado Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para facilitar la recogida de información sobre las RAM identificadas por profesionales sanitarios o ciudadanos [8]. En cada Comunidad Autónoma existe un centro de farmacovigilancia encargado de evaluar y registrar en FEDRA estos efectos adversos (Figura 1).

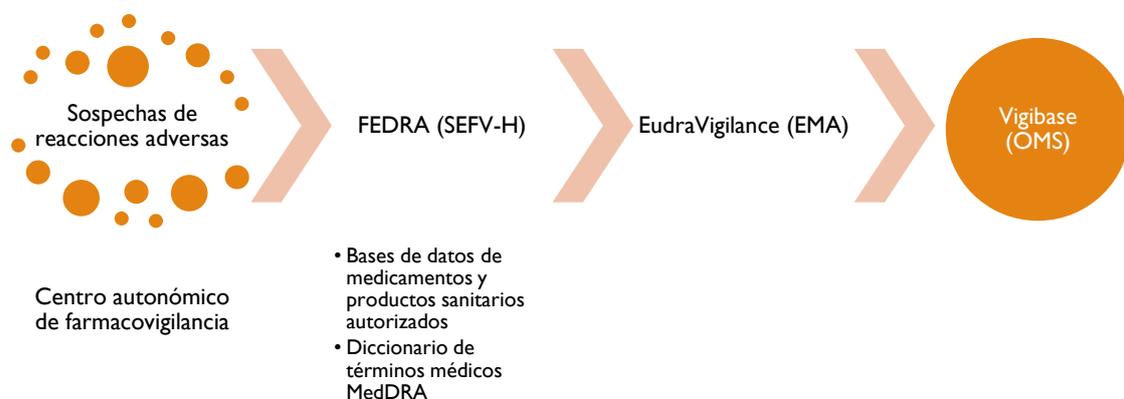


FIGURA 1: ORGANIZACIÓN DE LAS BASES DE DATOS

La Ley 29/2006, del 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece las normas básicas de funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia. [9]

En Castilla y León, el Centro autonómico de Farmacovigilancia está ubicado en el Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME) en la Universidad de Valladolid. [9]

JUSTIFICACIÓN

El uso de la hidroxycloroquina en el tratamiento o profilaxis de la COVID-19 se justificó en un momento de emergencia sanitaria en el que los datos preliminares apuntaban a un posible beneficio debido a su amplia experiencia de uso en otras patologías. Sin embargo, su utilización en la COVID-19 plantea muchas incógnitas, tanto acerca de su eficacia como de sus posibles riesgos. Por ello, proponemos este trabajo con el fin de conocer su perfil de seguridad en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

OBJETIVOS

Nuestro **objetivo principal** será conocer las sospechas de RAM notificadas al SEFV-H en las que HCQ era el fármaco sospechoso en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Otros **objetivos más específicos** son:

- Conocer la evolución del número de casos notificados en relación a la evolución de la pandemia por SARS-CoV-2.
- Conocer las características principales de los casos notificados.
- Conocer las RAM notificadas con más frecuencia, su gravedad y sus periodos de latencia.
- Conocer las dosis de HCQ utilizadas en los casos notificados.
- Identificar, si fuera el caso, algún riesgo nuevo potencial asociado a la utilización de HCQ como tratamiento frente al SARS-CoV-2.
- Conocer cómo influye la administración conjunta de la HCQ con otros fármacos en la frecuencia, tipo y gravedad de RAM notificadas al SEFV-H.
- Poner en valor los sistemas de farmacovigilancia en la monitorización continua de los riesgos asociados a los medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: estudio observacional descriptivo.

Fuentes de obtención de información: los datos se obtuvieron de la base de datos del SEFV-H: FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Esta base de datos centraliza todas las notificaciones de casos ocurridos en España y permite la realización de consultas. Contiene datos de sospechas de RAM notificadas por sanitarios y laboratorios farmacéuticos (notificación obligatoria), así como de ciudadanos (notificación no obligatoria). Alberga información de cualquier medicamento (biológicos, vacunas, homeopáticos), cualquier paciente y cualquier reacción adversa. Las reacciones adversas notificadas son codificadas con el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Authorities*), utilizado por todos los sistemas de farmacovigilancia.

Método: se ha llevado a cabo una búsqueda de los casos de sospechas de RAM notificadas al SEFV-H, en los que la HCQ era el fármaco sospechoso utilizado en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Filtros de búsqueda:

- Fecha de alta en la base de datos: desde el 01/03/20 hasta el 21/12/20. El 1 de marzo es la fecha acordada en el SEFV-H para representar el inicio de la recogida de datos sobre la COVID-19.
- Principio activo: hidroxiclороquina
- Indicación: no se filtra por indicación de COVID-19, ya que se realizará una revisión y corrección manual de las indicaciones de la HCQ.

Análisis de datos: los datos han sido tratados con la herramienta Excel 365 y se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés, incluyendo estadísticos de resumen, gráficos y un estudio de la evolución temporal de las notificaciones.

Consideraciones ético-legales: el trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid el día 14 de enero de 2021, considerando que el proyecto contempla los convenios y normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal y la bioética, con el número PI 21-2095.

RESULTADOS

Desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 21 de diciembre de 2020 se dieron de alta en FEDRA 24.787 casos de sospechas de RAM. De estos, 325 casos eran sospechas de RAM relacionadas con la HCQ, siendo 302 (92.9%) las de los pacientes que habían consumido este fármaco como parte del tratamiento de la COVID-19. Los casos en los que se notificaron RAM asociados a HCQ para el tratamiento de la COVID-19 supusieron el 1,2 % de todos los casos notificados al SEFV-H en el periodo considerado.

Evolución de las notificaciones

En la siguiente gráfica se muestra la evolución del número de notificaciones de HCQ como fármaco sospechoso en el tratamiento de la COVID-19 dadas de alta en FEDRA y su relación con la información sobre la eficacia de HCQ en la enfermedad. El mes con mayor número de casos notificados fue abril (n=113, 37%). Hay que tener en cuenta que existe

un desfase entre la notificación del caso y el alta en la base de datos, que puede variar en función de la gravedad del caso y de la carga de trabajo de los centros de farmacovigilancia.

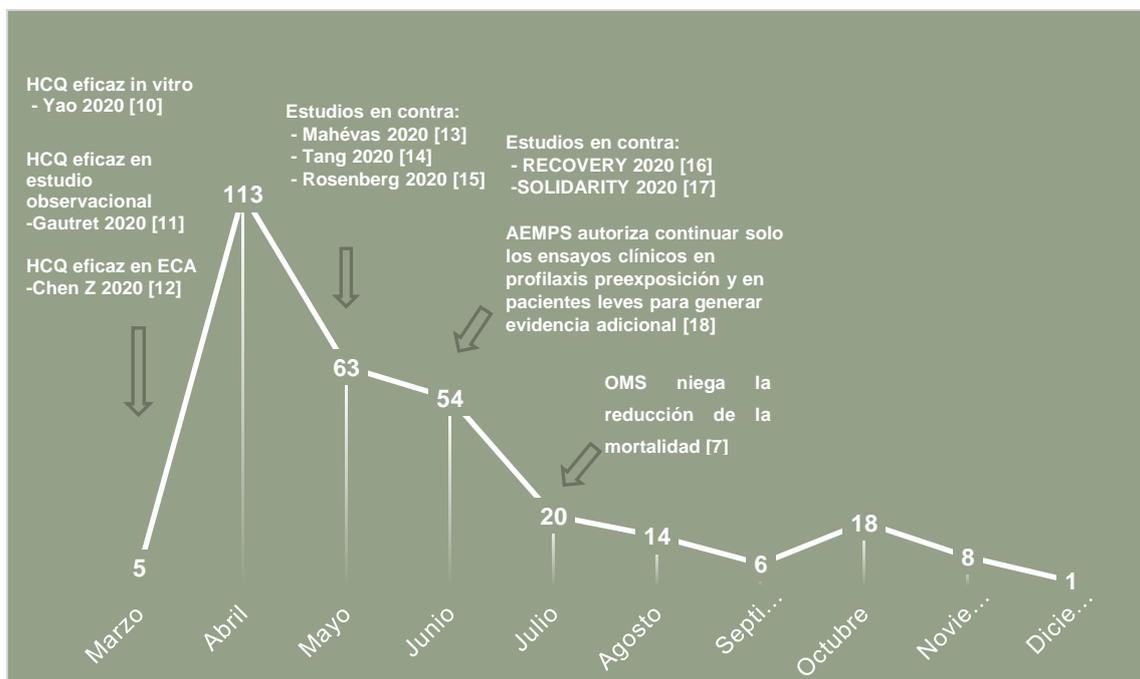


FIGURA 2: EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE NOTIFICACIONES DESDE MARZO HASTA DICIEMBRE DE 2020.

Origen de la notificación

El 62% de los casos fueron notificados por médicos, el 25% por farmacéuticos, el 10% por personal sanitario no especificado y el 3% por usuarios. La mayoría proceden del medio hospitalario, un 68%, frente al 3% extrahospitalario. En el 29% se desconocía la procedencia (Figura 3). Algunos casos pueden ser notificados por más de un profesional.

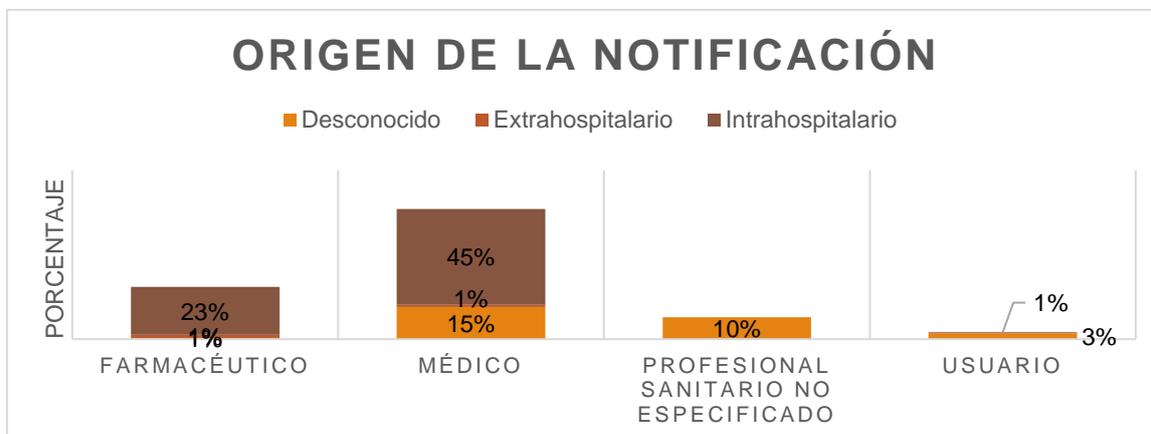


FIGURA 3: ORIGEN DE LAS NOTIFICACIONES

Características de los pacientes

El 36% (n=109) de los pacientes eran mujeres y el 63% (n=191) hombres; en el 1% (n=2) el sexo era desconocido. El rango de edad va desde los 3 meses a los 95 años (mediana = 60.5). En 6 casos se desconocía la edad de los pacientes (2%). Agrupados por décadas, la franja de edad con mayor número de notificaciones es la de 50 a 60 años con un 23% de los pacientes (n=69); seguida de 60 a 70 años con un 22% (n=65) y 70 a 80 años con 18% (n=54). Figura 4.

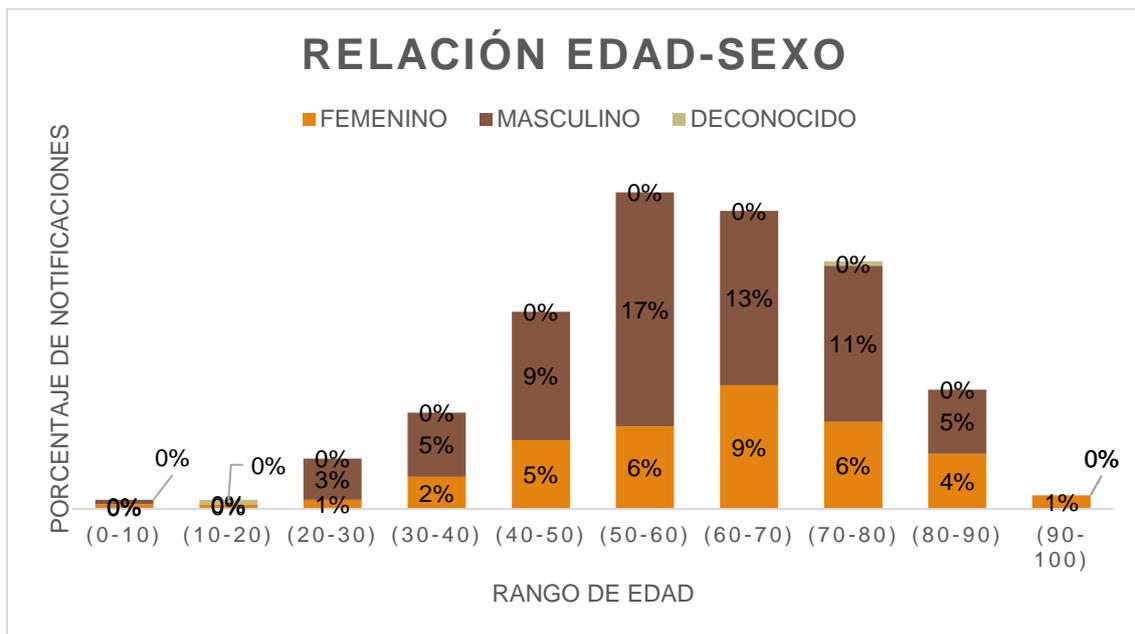


FIGURA 4: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS NOTIFICADOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y SEXO.

En cuanto a patologías previas, podemos ver lo difícil que fue su recogida, dado que hasta en un 39% (n= 212) de las notificaciones no constan los antecedentes clínicos. Sin tener en cuenta la propia enfermedad por COVID-19 y la hospitalización, incluidas en muchos casos como antecedentes clínicos, las enfermedades más frecuentemente recogidas en los antecedentes clínicos de los casos estudiados son la hipertensión, encontrada en un 5% (n=29) de las notificaciones, seguida de dislipidemia (2,6%), asma (1,5%) y enfermedad renal crónica (1,3 %).

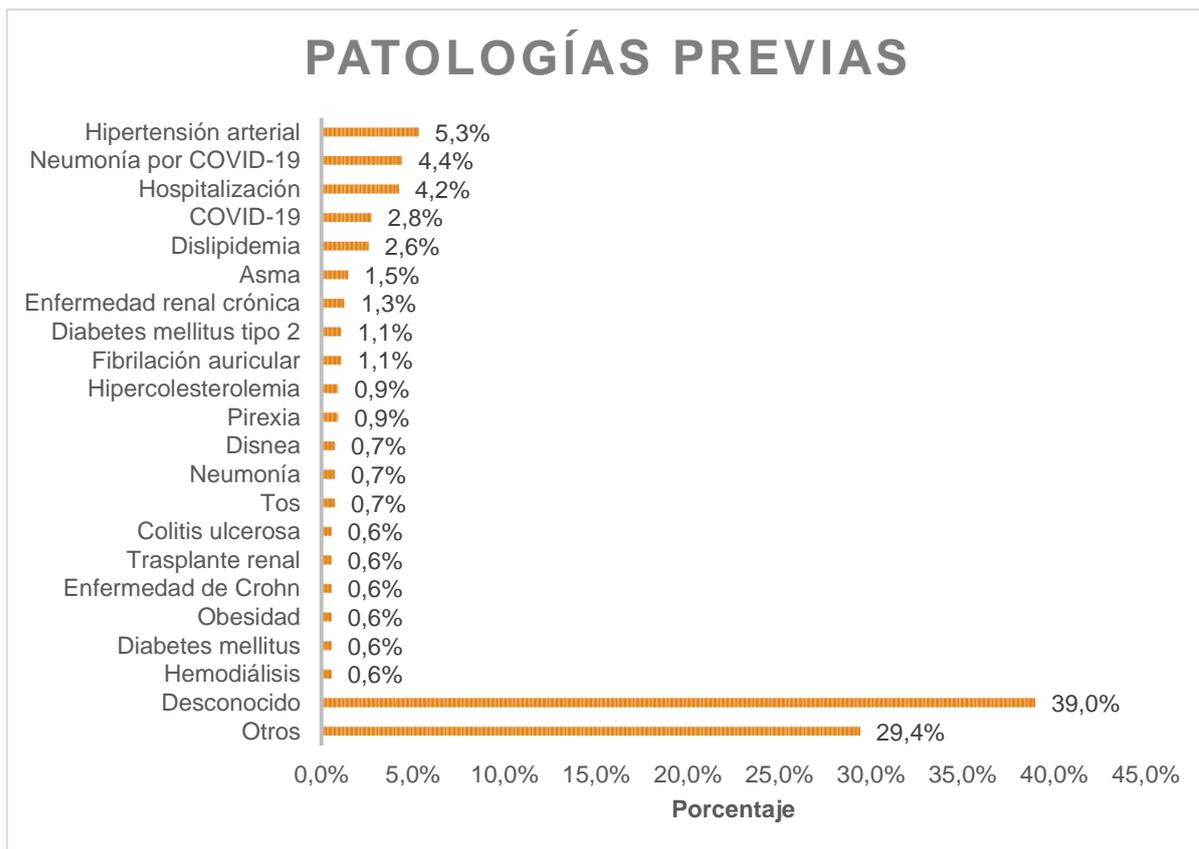


FIGURA 5: RELACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS PREVIAS QUE TENÍAN LOS PACIENTES ANTES DE LA REACCIÓN ADVERSA. OTROS: ENFERMEDADES EN MENOS DE 3 CASOS, COMO HIPOTONÍA, AGEUSIA, ICTUS ISQUÉMICO, ALERGIA OCULAR, ARTRALGIA, INMUNOSUPRESIÓN...

Gravedad

En cuanto a la gravedad, de los 302 casos de los que disponía la muestra se notificaron 273 como graves (90%) y 29 como no graves (10%). En cuanto al criterio de gravedad, se agrupa en las categorías (Fig 6): mortal (n=18), pone en peligro la vida del paciente (n=17), precisa ingreso hospitalario (n=35), prolonga hospitalización (n=61), produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa (n=1), enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante (n=141, cuando el caso no cumple ningún otro criterio de gravedad, pero por la naturaleza o intensidad de la RAM se quiere considerar grave). Muchos de los casos tenían varias categorías de gravedad, por lo que se atribuye a cada uno la más significativa.

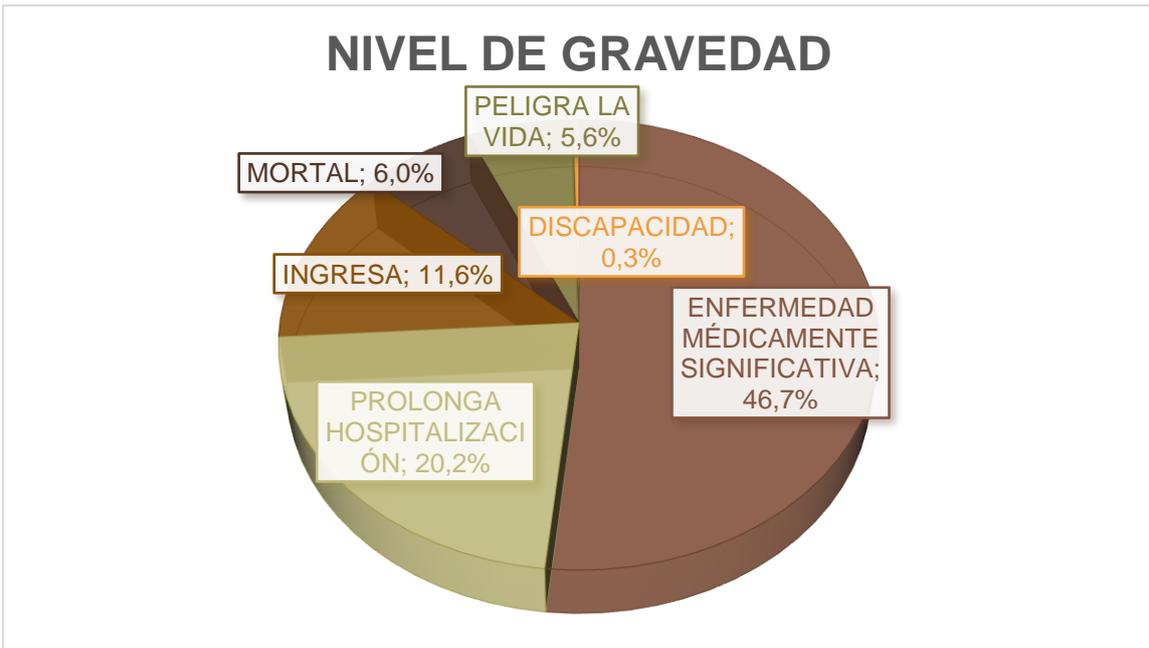


FIGURA 6: GRAVEDAD DE LOS CASOS NOTIFICADOS

De los 18 casos que tuvieron un resultado mortal, destacan los trastornos cardiacos (n=13, 32% del total), trastornos psiquiátricos (n=8, 20%) y la muerte súbita (n=6, 15%). Figura 7. Para un mismo caso se notifican varias causas posibles de muerte, por ello el número de RAM implicadas en las causas de la muerte es mayor que el número de casos mortales. Dentro de cada grupo de trastornos, destacan las arritmias ventriculares y parada cardiaca (10%), suicidios consumados (10%) y muerte súbita (15%).

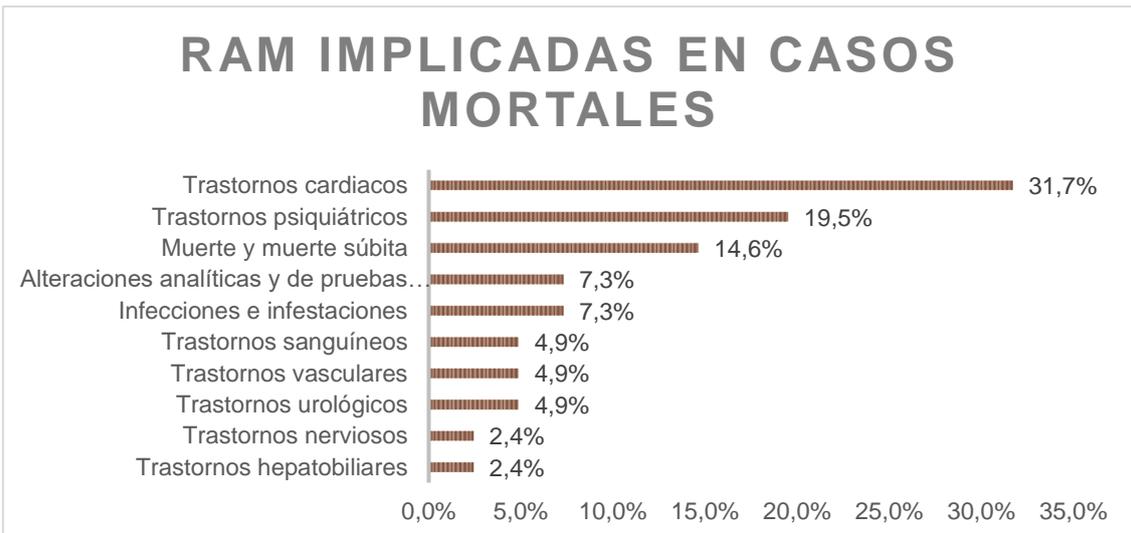


FIGURA 7: REACCIONES ADVERSAS IMPLICADAS EN LOS CASOS MORTALES

El total de estas reacciones y sus frecuencias se puede ver en el ANEXO I.

Características de las reacciones adversas notificadas

En las 302 notificaciones se registraron 596 RAM. Al clasificar las 596 reacciones adversas notificadas por órganos o sistemas afectados, predominan los trastornos hepáticos (23%), seguido de los trastornos gastrointestinales (13%) y trastornos cardiacos (10%). Se puede ver con más detalle en la figura 8. Dentro de los trastornos hepáticos, los que se dieron con más frecuencia fueron: hepatitis (58%), hipertransaminasemia (13%) e hiperbilirrubinemia (10%). Dentro de los trastornos gastrointestinales, destacan: diarrea (43%), náuseas (16%) y vómitos (12%). Dentro de los trastornos cardiacos predominan: síndrome de QT largo (44%), fibrilación auricular (10%) y bradicardia (8%).

El total de las RAM notificadas y sus frecuencias se puede ver en el ANEXO II.

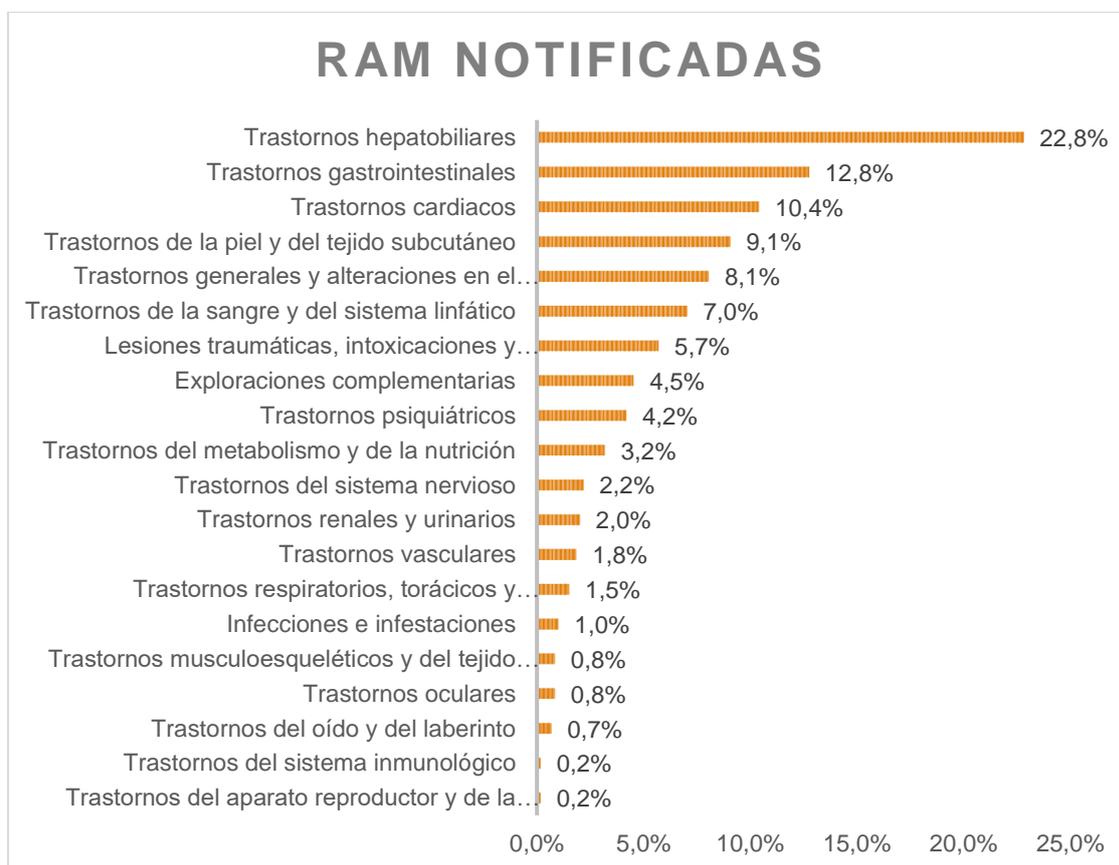


FIGURA 8: REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS AGRUPADAS POR APARATOS Y SISTEMAS.

En cuanto al desenlace hay resultados muy variados (Fig 9), desde la recuperación (n=111, 37%) hasta la persistencia de secuelas (n=1, 0.3%) pasando por episodios mortales (n=18, 6%).

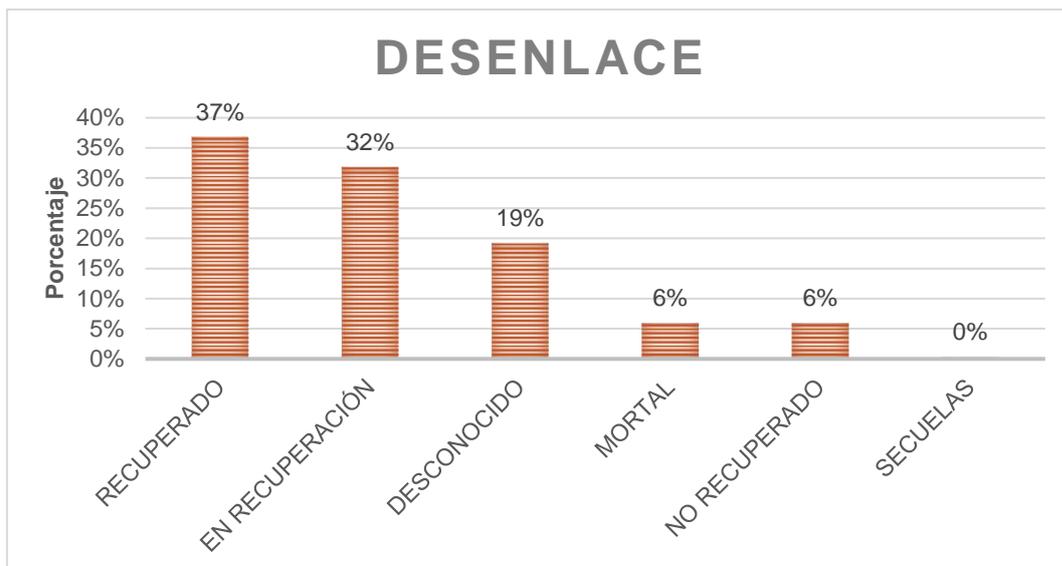


FIGURA 9: DESENLACE DE LAS RAM NOTIFICADAS.

Latencia

Un parámetro importante a estudiar en la relación entre un fármaco y una reacción adversa es el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción (latencia). La latencia media tras la primera dosis del fármaco fue de 9.21 días (rango 0 a 92 días, mediana 6 días). Si lo distribuimos en intervalos de 10 en 10 días, obtenemos el siguiente histograma:

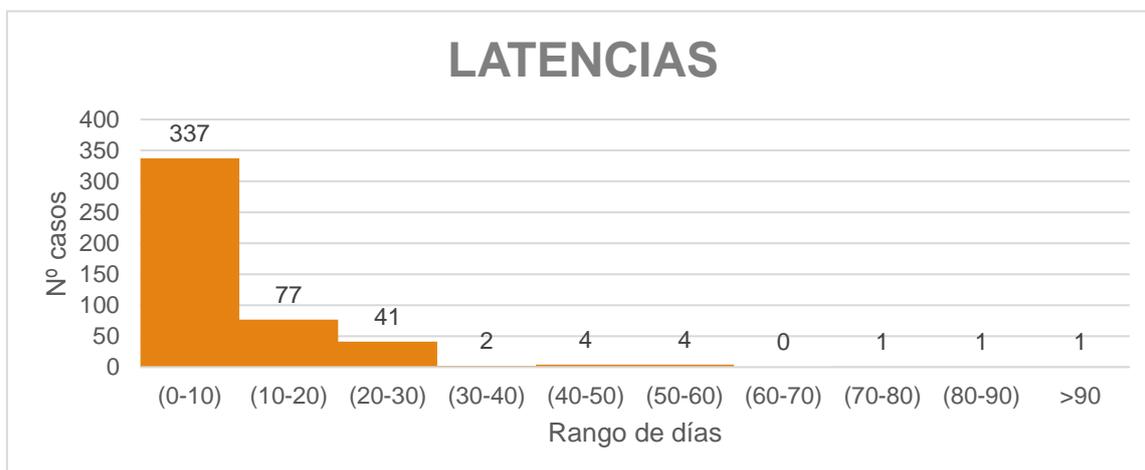


FIGURA 10: LATENCIA

Dosis de hidroxiclороquina empleada

Por cada caso notificado, se emplearon más de una dosis de fármaco, por lo que el total de dosis utilizadas en el total de los casos alcanza el número de 318. La dosis más frecuentemente administrada es de 400 mg/día (n=177, 56%) seguida de 800 mg/día

(n=33, 10%), 200 mg/día (n=11, 4%), 100 mg/día (n=2, 0.6%), 600 mg/día (n=2, 0.6%) y 240 mg (n=1, 0.3%). En un total de 92 casos (29%) no sabemos qué dosis emplearon.

Principios activos

En el total de 302 casos de sospechas de RAM a la HCQ en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 había un total de 1197 fármacos como parte de su tratamiento (excluyendo a la HCQ). De estos, 801 se habían considerado sospechosos, por sí solos (n=693, 58%) o por interacción con otros (n=108, 9%) y 396 como concomitantes (33%) . Por orden decreciente, los grupos de fármacos utilizados en el tratamiento de estos pacientes fueron: antibióticos (n=373, 31%), antivirales (n=299, 25%) e inmunosupresores (n=71, 6%). Figura 11.



FIGURA 11: RELACIÓN DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EXCLUYENDO HCQ

Si nos fijamos en el principio activo más utilizado, sería la azitromicina (n=172, 14%), seguida de lopinavir (n=148, 12%), ritonavir (n= 148, 12%) , ceftriaxona (n=116, 9.7%), tocilizumab (n=67, 6%) y enoxaparina (n=34, 3%).

El total de principios activos y sus frecuencias se puede ver en el ANEXO III.

DISCUSIÓN

La notificación de sospechas de RAM debido al uso de la HCQ en el tratamiento de la COVID-19 representa la mayor parte de los casos relacionados con este fármaco notificados al SEFV-H entre el 1 de marzo y el 21 de diciembre de 2020 (92.9%). Las otras indicaciones lo constituyen principalmente las enfermedades reumatológicas. Una posible explicación a esto podría ser que la diferencia de dosis de fármaco empleada en el tratamiento de las entidades [19] incrementara el riesgo de padecer efectos adversos o por la propia pandemia de COVID-19. En estos meses se ha incrementado el consumo de HCQ debido a estudios que parecían mostrar la eficacia de la misma en la prevención o tratamiento de la enfermedad. Podría deberse también al “sesgo de notoriedad”: cuando algo es muy mediático se notifica más, contrastando con la infranotificación que se da habitualmente en farmacovigilancia. Por otra parte, tampoco se puede descartar que, si los pacientes tratados eran los más graves, estuvieran más predispuestos a sufrir reacciones adversas[20].

Evolución

Si nos fijamos en la evolución de las notificaciones, se observa un paralelismo entre el número de notificaciones dadas de alta en FEDRA y la información científica que iba surgiendo en relación a la eficacia de la HCQ en el tratamiento de la COVID-19. Así, encontramos que abril fue el mes con mayor tasa de notificación de sospechas de RAM, existiendo, sobre todo a partir de marzo de 2020, bibliografía que aconsejaba usar HCQ para el tratamiento de la COVID-19 basándose en resultados de estudios in vitro (Yao 2020 [10]), estudios observacionales (Gautret 2020 [11]) y ensayos clínicos aleatorios (Chen Z 2020 [12]) . Ciertamente es que, después de ese mes, cada vez hubo más evidencia en contra de esta práctica, razón por la cual se puede evidenciar un descenso de las notificaciones a partir de mayo de 2020[1] [7][21].

Origen de la notificación

La mayoría de los casos fueron notificados por profesionales médicos y farmacéuticos. Esto se debe a que la HCQ estaba incluida en los protocolos de los hospitales para el tratamiento de la COVID-19 [22] y como la mayoría de los casos notificados son graves, lo más probable es que tuvieran un origen intrahospitalario y fueran los médicos los primeros en advertir estas RAM. Por otra parte, recordemos que la HCQ formaba parte de muchos ensayos clínicos para demostrar su eficacia frente a la COVID-19 [23], por lo

que las empresas farmacéuticas que controlaban estos estudios debían notificar las RAM que surgieran, pues es su obligación (Ley 14/1986 General de Sanidad, artículo 99) [24].

Características de los pacientes

Se observa un predominio de los casos notificados en hombres. Si bien es cierto que la mayoría pertenecían al rango de edad comprendido entre los 50 y 60 años; esto cambia en las mujeres (como podemos observar en la figura 4), con tasas más altas entre los 60 y 70 años. Podría deberse, entre otras causas, a que los hombres presentaban mayor tasa de morbilidad relacionada con la COVID-19. Acorde con la epidemiología de la enfermedad por SARS-CoV-2 en nuestro país, se constata una mayor frecuencia de la hospitalización e ingreso en UCI en hombres más jóvenes que en las mujeres [20]. Por ello, podría sobreentenderse que estos sean los más afectados por reacciones adversas debido al uso de la HCQ en los centros hospitalarios.

Gravedad

En cuanto a la gravedad, el 90.40% de los casos notificados fueron catalogados como graves. Para explicar este alto porcentaje de gravedad habría varios motivos. Uno, el uso de una dosis más alta de HCQ para el tratamiento de la COVID-19 respecto a otras indicaciones autorizadas [19]. En segundo lugar, hay que recordar que la HCQ era de uso hospitalario y la mayoría de los pacientes que ingresaban tenían algún criterio de gravedad que los hacía susceptibles de sufrir complicaciones [22]. Por último, es comprensible que las RAM más graves sean las que más se notifiquen, creando una sobrerrepresentación de RAM graves. [24]

Características de las reacciones adversas notificadas

Si bien los trastornos hepatobiliares se codifican como RAM de frecuencia desconocida en la ficha técnica de la HCQ [19], es el efecto adverso más frecuentemente notificado en pacientes COVID tratados con este fármaco. En realidad, según el informe de la AEMPS [25], gran parte de esta RAM se debía a las notificaciones de un solo hospital que realizaba una farmacovigilancia activa de los trastornos hepáticos. Por tanto, si obviamos las reacciones hepáticas, las reacciones más frecuentes serían las que afectan al sistema gastrointestinal, seguidas de los trastornos cardiacos y dermatológicos. En algunas ocasiones las reacciones adversas se producen debido a la interacción de varios medicamentos que el paciente está recibiendo.

El 22 de abril, la AEMPS publicó una nota informativa [26] sobre la CQ e HCQ advirtiendo sobre el riesgo de aparición de trastornos del ritmo cardiaco. Es conocido que HCQ puede prolongar el intervalo QT del electrocardiograma . Este riesgo aumenta con dosis altas y con el uso simultáneo de azitromicina u otros medicamentos con potencial de prolongar el intervalo QT [19].

El 14 de mayo la AEMPS actualizó la última nota informativa referente a la HCQ para advertir del riesgo de aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves en pacientes con o sin historia previa de este tipo de trastornos. Y en verdad resulta llamativo ver que la segunda RAM más frecuentemente asociada al desenlace mortal de los casos estudiados (dentro de este grupo de trastornos) eran los suicidios consumados (10%). De acuerdo a la nota informativa de la AEMPS [26], los trastornos en el comportamiento aparecieron principalmente durante los primeros días de tratamiento y, o bien se habían descartado los antecedentes psiquiátricos o bien se desconocía esta información. Aunque estas reacciones ya están descritas para la HCQ en su ficha técnica [19], se consideraban raros la agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonia, psicosis e ideación suicida. En la aparición de estos cuadros psiquiátricos pueden influir otros factores, como por ejemplo la propia enfermedad [27].

Latencias

En cuanto a las latencias, hay que tener en cuenta que en este estudio se han tomado como datos las latencias correspondientes a todas las RAM que ocurrieron en los casos notificados, por lo que por cada caso notificado existirán varias latencias (correspondientes a cada una de las RAM que presentó) conformando un total de 468. Esta es la razón que justificaría un rango tan amplio (0-92 días). Una posible hipótesis para explicar estos datos sería que las sospechas de RAM más frecuentes, las gastrointestinales, tienen distinto periodo de latencia que otras como las cutáneas (2 semanas)[28], cardiacas o las oftalmológicas (las cuales se asocian a un uso prolongado del medicamento) [29].

Dosis

Revisando la bibliografía encontramos ensayos clínicos dentro del periodo estudiado en este trabajo que utilizan estas dosis para demostrar la eficacia de la HCQ en el tratamiento o la prevención de la COVID-19 [30] [31] [32] [33] [23] [34]. Resulta muy superior la dosis empleada en el tratamiento de la COVID-19 (400 mg/d) con la de otras entidades como

la artritis reumatoide (200 mg/d de mantenimiento) y Lupus eritematoso sistémico (200 mg/d de mantenimiento) [19].

Principios activos

Si nos fijamos en el principio activo más utilizado, sería la azitromicina, ritonavir y lopinavir. Esto se debe a las combinaciones de fármacos que se usaban en el tratamiento y prevención de la COVID-19 [35] [26] [34]. El uso conjunto de la HCQ y la azitromicina podría potenciar los trastornos cardiacos, tales como el alargamiento del QT y arritmias [19]. Otras situaciones clínicas aumentan el riesgo de interacción como: insuficiencia hepática, bradiarritmias y uso de otros fármacos que también prolonguen intervalo QT (quinolonas, antiarrítmicos, antieméticos, ISRS, lopinavir/ritonavir [36]).

Fortalezas y debilidades del estudio

Entre las fortalezas de nuestro estudio observamos que parte de una amplia muestra de casos, incluyendo pacientes de todas las edades, sexos y CCAA.

Entre las limitaciones, cabe destacar que las bases de datos de Farmacovigilancia recogen solo casos de sospechas, por lo tanto, no se puede asegurar el fármaco haya sido el causante de la RAM notificada. La notificación espontánea está sujeta a numerosos factores, por lo que esta no tiene por qué ser homogénea ni en el tiempo, ni para los fármacos ni para las RAM. Otra limitación es la falta de información, ya que en muchas ocasiones no es posible acceder a todos los datos sobre el caso, más allá de lo comunicado por parte del notificador. Por otra parte, existe un alto grado de infranotificación, por lo que esta información no refleja completamente la realidad de lo que está ocurriendo. Debido a esto, sin conocer los datos de consumo de los fármacos, no se puede saber la incidencia real de notificación ni de las RAM aquí descritas [37] [38]. A pesar de estas limitaciones, la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas continúa siendo la mejor fuente para identificar nuevos riesgos asociados a medicamentos [39]

CONCLUSIONES

- Los casos de sospechas de RAM ocurridas en pacientes con COVID-19 y tratados con HCQ notificados al SEFV-H representan un porcentaje muy alto de los casos notificados debidos a la HCQ en España en el periodo estudiado.

- La evolución de los casos notificados al SEFV-H ha sido paralela a la información científica que ha ido surgiendo sobre la eficacia de la HCQ en el tratamiento de la COVID-19.
- Gran parte de los casos notificados (mayormente hombres de entre 50 y 60 años) proceden del medio intrahospitalario.
- Casi el total de los casos de sospechas de reacciones adversas debidas al uso de HCQ en pacientes COVID fueron graves, siendo un 6 % mortales.
- Se identifican los trastornos gastrointestinales y los trastornos cardiacos como las reacciones adversas más notificadas. El uso conjunto de la HCQ y la azitromicina podría potenciar los trastornos cardiacos, aunque también pudiera deberse a la utilización de altas dosis de este fármaco o a la propia enfermedad.
- Entre las reacciones mortales, llama la atención los suicidios consumados. Un aumento de la frecuencia de notificación de los trastornos psiquiátricos ha llevado a la AEMPS a emitir una nota de seguridad para advertir de esta RAM. Se identifican los trastornos psiquiátricos y, en concreto los suicidios consumados, como un riesgo potencial asociado al uso de hidroxicloroquina en el tratamiento de la COVID-19.
- El intervalo de latencia medio para las RAM estudiadas son los primeros diez días.
- La dosis de HCQ más utilizada en los casos notificados es de 400 mg/día.
- Los grupos de fármacos más frecuentemente notificados junto con la HCQ fueron los antibióticos, antivirales e inmunosupresores (muchos de los cuales formaban parte de terapias combinadas con HCQ).
- Se observa en este estudio cómo la notificación de sospechas de reacciones adversas se ve afectada por multitud de factores: consumo de fármacos, sesgo de notoriedad, dedicación de los profesionales sanitarios a la farmacovigilancia.
- La utilización de fármacos en distintas condiciones a las autorizadas puede modificar su perfil de seguridad.
- A pesar de lo anterior, la notificación de sospechas de reacciones adversas es de gran utilidad para identificar nuevos problemas asociados al uso de fármacos y generar hipótesis de relación entre fármacos y reacciones adversas que previamente eran desconocidas o de frecuencias inferiores a las halladas en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. [citado 2021 may 26]; Available from: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Información para la ciudadanía - Coronavirus [Internet]. [citado 2020 sep 20]; Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/ciudadania.htm>
3. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Alfaleh MA, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;35:101735.
4. Zou L, Dai L, Zhang X, Zhang Z, Zhang Z. Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19. *Arch. Pharm. Res.* 2020;1-8.
5. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad. Med. J.* 2020;96:550-5.
6. Shah S, Das S, Jain A, Misra DP, Negi VS. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int. J. Rheum. Dis.* 2020;23:613-9.
7. La OMS interrumpe los grupos de tratamiento de la COVID-19 con hidroxiclороquina y con la combinación lopinavir/ritonavir [Internet]. [citado 2021 may 26]; Available from: <https://www.who.int/es/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
8. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Internet]. Agencia Esp. Medicam. Prod. Sanit.2015 [citado 2020 sep 20]; Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/>
9. BOE.es - BOE-A-2006-13554 Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. [citado 2021 may 26]; Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>
10. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2020;71:732-9.
11. Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;36:101791.
12. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020;2020.03.22.20040758.

13. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844.
14. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849.
15. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323:2493-502.
16. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:2030-40.
17. Consortium WS trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020;2020.10.15.20209817.
18. La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxiclороquina [Internet]. Agencia Esp. Medicam. Prod. Sanit.2020 [citado 2021 abr 25];Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-toma-medidas-con-respecto-a-los-ensayos-clinicos-para-la-covid-19-con-hidroxiclороquina/>
19. FICHA TECNICA HIDROXICLOROQUINA ALDO-UNION 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 2021 abr 18];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/84978/FT_84978.html#4-8-reacciones-adversas
20. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA. Parámetros epidemiológicos [Internet]. Ministerio de sanidad; 2021 [citado 2021 may 19]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_EPIDEMIOLOGIA.pdf
21. El ensayo de tratamientos Solidaridad arroja pruebas concluyentes de la eficacia de medicamentos destinados a otros usos para tratar la COVID-19 en un tiempo récord [Internet]. [citado 2021 may 26];Available from: <https://www.who.int/es/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>
22. Mayayo-Vicente S, Rodriguez Salvanés F, Gallego-Arenas A, Sánchez-Gómez LM, Ruiz-López M, Sierra García B, et al. Tratamiento farmacológico en tiempos de incertidumbre: uso de la hidroxiclороquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19. *Med. Fam. SEMERGEN* 2020;46:20-7.
23. McEniery CM, Fisk M, Miles K, Kaloyirou F, Hubsch A, Smith J, et al. ChemoPROphyLaxls with hydroxychloroquine For covid-19 infeCtious disease (PROLIFIC) to prevent covid-19 infection in frontline healthcare workers: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;21:604.

24. BOE.es - BOE-A-1986-10499 Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. [Internet]. [citado 2021 may 23];Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>
25. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2020. Available from: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20200726.pdf?x74586>
26. Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. Agencia Esp. Medicam. Prod. Sanit.2020 [citado 2021 abr 18];Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
27. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic - The Lancet Psychiatry [Internet]. [citado 2021 abr 18];Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30171-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30171-1/fulltext)
28. Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83:1738-48.
29. Ochsendorf FR, Runne U. [Chloroquine and hydroxychloroquine: side effect profile of important therapeutic drugs]. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* 1991;42:140-6.
30. EUCTR2020-001421-31-ES. Clinical trial for evaluation of efficacy and safety of hydroxychloroquine chemoprophylaxis against SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in healthcare professionals. 2020 [citado 2021 mar 21];Available from: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02169678/full?highlightAbstract=hidroxiclороquin%7Chidroxiclороquina>
31. EUCTR2020-001704-42-ES. Controlled and randomised trial to assess the safety and efficacy of hydroxychloroquine chemoprophylaxis in SARS CoV2 infection in hospital healthcare personnel (Sanitarios sin COVID-19). 2020 [citado 2021 mar 21];Available from: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02169749/full?highlightAbstract=hidroxiclороquin%7Chidroxiclороquina>
32. EUCTR2020-001606-33-ES. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of hydroxychloroquine associated or not with azithromycin as a treatment for COVID-19 infection. 2020 [citado 2021 mar 21];Available from: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02169724/full?highlightAbstract=hidroxiclороquin%7Chidroxiclороquina>
33. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2165-76.

34. Duška F, Waldauf P, Halačová M, Zvoníček V, Bala J, Balík M, et al. Azithromycin added to hydroxychloroquine for patients admitted to intensive care due to coronavirus disease 2019 (COVID-19)-protocol of randomised controlled trial AZIQUINE-ICU. *Trials* 2020;21:631.
35. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 [Internet]. Agencia Esp. Medicam. Prod. Sanit. [citado 2021 mar 21]; Available from: <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/>
36. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Interacciones medicamentosas en los posibles tratamientos para COVID-19. *Fac. Med. Univ. Repúb.* 2020;8.
37. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32:19-31.
38. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385-96.
39. Farçaş A, Măhălean A, Bulik NB, Leucuta D, Mogoşan C. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014-2017. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018;11:1045-51.

ANEXOS

Anexo I

TABLA 1: REACCIONES ADVERSAS IMPLICADAS EN LOS CASOS MORTALES

Reacciones implicadas en los casos mortales	nº casos	%
Trastornos cardíacos	13	31,7
<i>Arritmias ventriculares y parada cardíaca</i>	4	9,8
<i>Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC</i>	3	7,3
<i>Arritmias supraventriculares</i>	3	7,3
<i>Trastornos cardíacos de conducción</i>	2	4,9
<i>Insuficiencias cardíacas NCOC</i>	1	2,4
Trastornos psiquiátricos	8	19,5
<i>Comportamiento suicida o autolesivo</i>	4	9,8
<i>Síntomas de ansiedad</i>	1	2,4
<i>Confusión y desorientación</i>	1	2,4
<i>Alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos</i>	1	2,4
<i>Alteraciones del comportamiento o de la socialización</i>	1	2,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	6	14,6
<i>Muerte y muerte súbita</i>	6	14,6
Infecciones e infestaciones	3	7,3
<i>Infecciones por coronavirus</i>	1	2,4
<i>Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior</i>	1	2,4
<i>Infecciones por Escherichia</i>	1	2,4
Alteraciones analíticas y de pruebas complementarias	3	7,3
<i>Análisis de la función renal</i>	1	2,4
<i>Exploraciones electrocardiográficas</i>	1	2,4
<i>Análisis de los músculos esqueléticos y cardíaco</i>	1	2,4

Trastornos urológicos	2	4,9
<i>Insuficiencia y deterioro renales</i>	2	4,9
Trastornos vasculares	2	4,9
<i>Trastornos vasculares hipotensivos</i>	1	2,4
<i>Trastornos hipertensivos vasculares NCOC</i>	1	2,4
Trastornos sanguíneos	2	4,9
<i>Déficit de factores de la coagulación</i>	1	2,4
<i>Coagulopatías</i>	1	2,4
Trastornos hepatobiliares	1	2,4
<i>Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC</i>	1	2,4
Trastornos nerviosos	1	2,4
<i>Estados de coma</i>	1	2,4
Total general	41	100,0

Anexo II

TABLA 2: RELACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAM NOTIFICADAS

RAM notificadas	Nº casos	% del total de RAM notificadas
Trastornos hepatobiliares	136	22,8
<i>Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC</i>	97	16,3
<i>Anormalidades de las enzimas y de la función hepática</i>	18	3,0
<i>Colestasis e ictericia</i>	18	3,0
<i>Trastornos hepáticos y hepatobiliares NCOC</i>	2	0,3
<i>Insuficiencia hepática y trastornos asociados</i>	1	0,2
Trastornos gastrointestinales	76	12,8
<i>Diarrea (excl infecciosa)</i>	33	5,5
<i>Síntomas de náuseas y vómitos</i>	21	3,5
<i>Dolores gastrointestinales y abdominales (excl oral y de garganta)</i>	8	1,3
<i>Hemorragias gastrointestinales de localización inespecífica</i>	5	0,8
<i>Trastornos gastrointestinales NCOC</i>	3	0,5
<i>Signos y síntomas gastrointestinales NCOC</i>	2	0,3
<i>Pancreatitis aguda y crónica</i>	2	0,3
<i>Hemorragias intestinales</i>	1	0,2
<i>Sequedad oral y alteración de la saliva</i>	1	0,2
Trastornos cardíacos	62	10,4
<i>Trastornos cardíacos de conducción</i>	29	4,9
<i>Arritmias supraventriculares</i>	12	2,0
<i>Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC</i>	11	1,8
<i>Arritmias ventriculares y parada cardíaca</i>	4	0,7
<i>Insuficiencias cardíacas NCOC</i>	3	0,5
<i>Cardiomiopatías</i>	2	0,3
<i>Trastornos cardíacos NCOC</i>	1	0,2
Trastornos cutáneos	54	9,1
<i>Erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC</i>	22	3,7
<i>Prurito NCOC</i>	13	2,2
<i>Dermatitis adscrita a un agente específico</i>	5	0,8
<i>Enfermedades pustulares</i>	4	0,7
<i>Eritemas</i>	3	0,5
<i>Enfermedades ampollas</i>	3	0,5
<i>Problemas de hiperpigmentación</i>	1	0,2

<i>Dermatitis y eczema</i>	1	0,2
<i>Alopecias</i>	1	0,2
<i>Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC</i>	1	0,2
Trastornos generales y del lugar de administración	48	8,1
<i>Síntomas y signos generales NCOC</i>	20	3,4
<i>Muerte y muerte súbita</i>	6	1,0
<i>Interacciones</i>	5	0,8
<i>Trastornos asténicos</i>	4	0,7
<i>Trastornos febriles</i>	4	0,7
<i>Edema NCOC</i>	3	0,5
<i>Respuestas terapéuticas y no terapéuticas</i>	2	0,3
<i>Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC</i>	1	0,2
<i>Hallazgos mucosos anormales</i>	1	0,2
<i>Dolor y molestias NCOC</i>	1	0,2
<i>Reacciones en la zona de administración NCOC</i>	1	0,2
Trastornos sanguíneos	42	7,0
<i>Trastornos eosinofílicos</i>	14	2,3
<i>Déficit de factores de la coagulación</i>	7	1,2
<i>Neutropenias</i>	5	0,8
<i>Trombocitopenias</i>	5	0,8
<i>Anemias NCOC</i>	4	0,7
<i>Coagulopatías</i>	4	0,7
<i>Anemias hemolíticas NCOC</i>	2	0,3
<i>Depresión medular y anemias hipoplásicas</i>	1	0,2
Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	34	5,7
<i>Usos de medicamentos fuera de indicación</i>	27	4,5
<i>Errores de medicación, errores y problemas relativos al uso de productos NCOC</i>	4	0,7
<i>Envenenamiento y toxicidad</i>	2	0,3
<i>Lesiones traumáticas de localización inespecífica NCOC</i>	1	0,2
Alteraciones analíticas	27	4,5
<i>Análisis de la función hepática</i>	12	2,0
<i>Exploraciones electrocardiográficas</i>	7	1,2
<i>Análisis de los músculos esqueléticos y cardiaco</i>	2	0,3
<i>Análisis de proteínas NCOC</i>	1	0,2
<i>Pruebas vasculares NCOC (incl presión arterial)</i>	1	0,2
<i>Análisis de hematíes</i>	1	0,2
<i>Análisis de gases en sangre y del equilibrio ácido-base</i>	1	0,2

<i>Análisis de la función renal</i>	1	0,2
<i>Análisis de monitorización de fármacos</i>	1	0,2
Trastornos psiquiátricos	25	4,2
<i>Comportamiento suicida o autolesivo</i>	6	1,0
<i>Síntomas de ansiedad</i>	4	0,7
<i>Parasomnias</i>	2	0,3
<i>Trastorno psicótico NCOC</i>	2	0,3
<i>Confusión y desorientación</i>	2	0,3
<i>Alteraciones del comportamiento o de la socialización</i>	2	0,3
<i>Alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos</i>	1	0,2
<i>Trastornos del estado de ánimo NCOC</i>	1	0,2
<i>Comportamiento anormal NCOC</i>	1	0,2
<i>Alteraciones del estado de ánimo con síntomas maníacos</i>	1	0,2
<i>Trastornos delirantes</i>	1	0,2
<i>Alteraciones del pensamiento</i>	1	0,2
<i>Alucinaciones (excl relacionadas con el sueño)</i>	1	0,2
Trastornos nutricionales	19	3,2
<i>Triglicéridos elevados</i>	8	1,3
<i>Desequilibrio del sodio</i>	4	0,7
<i>Desequilibrio del potasio</i>	2	0,3
<i>Trastornos hiperglucémicos NCOC</i>	1	0,2
<i>Trastornos del metabolismo del magnesio</i>	1	0,2
<i>Trastornos del metabolismo del fósforo</i>	1	0,2
<i>Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)</i>	1	0,2
<i>Trastornos del apetito</i>	1	0,2
Trastornos nerviosos	13	2,2
<i>Signos y síntomas neurológicos NCOC</i>	2	0,3
<i>Anomalías sensitivas NCOC</i>	2	0,3
<i>Parestesias y disestesias</i>	1	0,2
<i>Alteraciones del nivel de conciencia NCOC</i>	1	0,2
<i>Estados de coma</i>	1	0,2
<i>Cefaleas NCOC</i>	1	0,2
<i>Polineuropatías agudas</i>	1	0,2
<i>Crisis y trastornos convulsivos NCOC</i>	1	0,2
<i>Trastornos del nervio olfatorio</i>	1	0,2
<i>Disquinesia y trastornos del movimiento NCOC</i>	1	0,2
<i>Encefalopatías tóxicas y metabólicas</i>	1	0,2

Trastornos urológicos	12	2,0
<i>Insuficiencia y deterioro renales</i>	9	1,5
<i>Síntomas vesicales y uretrales</i>	1	0,2
<i>Síntomas y signos del tracto urinario NCOC</i>	1	0,2
<i>Nefropatías y alteraciones tubulares NCOC</i>	1	0,2
Trastornos vasculares	11	1,8
<i>Trastornos vasculares hipotensivos</i>	2	0,3
<i>Vasoconstricción, necrosis e insuficiencia vascular periféricas</i>	2	0,3
<i>Hemorragia NCOC</i>	2	0,3
<i>Embolismo y trombosis de localización inespecífica</i>	1	0,2
<i>Colapso y shock circulatorios</i>	1	0,2
<i>Embolismo y trombosis periféricos</i>	1	0,2
<i>Necrosis e insuficiencia vascular de localización inespecífica NCOC</i>	1	0,2
<i>Trastornos hipertensivos vasculares NCOC</i>	1	0,2
Trastornos respiratorios	9	1,5
<i>Edemas pulmonares</i>	2	0,3
<i>Enfermedades tromboticas y embólicas pulmonares</i>	2	0,3
<i>Síntomas y signos del tracto respiratorio alto</i>	1	0,2
<i>Broncoespasmo y obstrucción</i>	1	0,2
<i>Tos y síntomas asociados</i>	1	0,2
<i>Anormalidades de la respiración</i>	1	0,2
<i>Insuficiencias respiratorias (excl neonatal)</i>	1	0,2
Infecciones e infestaciones	6	1,0
<i>Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior</i>	1	0,2
<i>Infecciones bacterianas NCOC</i>	1	0,2
<i>Infecciones víricas NCOC</i>	1	0,2
<i>Sepsis, bacteriemia, viremia y funguemia NCOC</i>	1	0,2
<i>Infecciones por Escherichia</i>	1	0,2
<i>Infecciones por Fusobacteria</i>	1	0,2
Trastornos oculares	5	0,8
<i>Trastornos visuales NCOC</i>	3	0,5
<i>Alteración estructural, depósito y degeneración de la retina</i>	2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos	5	0,8
<i>Miopatías</i>	3	0,5
<i>Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC</i>	1	0,2
<i>Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	1	0,2

Trastornos auditivos	4	0,7
<i>Pérdidas de audición</i>	3	0,5
<i>Síntomas y signos del oído interno</i>	1	0,2
Trastornos reproductivos	1	0,2
<i>Trastornos de la pelvis y del ligamento ancho NCOC</i>	1	0,2
Trastornos inmunológicos	1	0,2
<i>Alergias a alimentos, aditivos, medicamentos y otras sustancias químicas</i>	1	0,2
Total general	596	100,0

Anexo III

TABLA 3: RELACIÓN DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS JUNTO CON HCQ EN LOS CASOS OBJETO DE ESTUDIO

Fármacos	Nº casos	Porcentaje
ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS (J01)	373	31.2
AZITROMICINA	172	14.4
CEFTRIAXONA	116	9.7
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	24	2.0
PIPERACILINA	19	1.6
TAZOBACTAM	19	1.6
LEVOFLOXACINO	10	0.8
CEFDITORENO	5	0.4
LINEZOLID	4	0.3
MEROPENEM	4	0.3
ANTIVIRALES (J05A)	299	25.0
RITONAVIR	148	12.4
LOPINAVIR	148	12.4
DARUNAVIR	3	0.3
INMUNOSUPRESORES (L04A)	71	5.9
TOCILIZUMAB	67	5.6
MICOFENOLATO	4	0.3
ANTICOAGULANTES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (B01A)	43	3.6
ENOXAPARINA	34	2,8
ACENOCUMAROL	6	0,5
ACETILSALICILATO	3	0,3
ANALGÉSICOS (N02B)	35	2.9
PARACETAMOL	25	2.1
METAMIZOL	10	0.8
ANTIASMÁTICOS (R03)	28	2.3
BUDESONIDA	7	0.6
IPRATROPIO	6	0.5
SALBUTAMOL	6	0.5
FORMOTEROL	5	0.4
MONTELUKAST	4	0.3
ANTIÁCIDOS, ANTIFLATULENTOS Y ANTIULCEROSOS (A02B)	24	2.0

OMEPRAZOL	17	1.4
PANTOPRAZOL	4	0.3
ESOMEPRAZOL	3	0.3
CORTICOIDES TÓPICOS (D07A)	20	1.7
METILPREDNISOLONA	17	1.4
FLUTICASONA	3	0.3
CORTICOIDES (H02A)	18	1.5
PREDNISONA	10	0.8
DEXAMETASONA	8	0.7
ANTILIPEMIANTES (C10A)	13	1.1
ATORVASTATINA	7	0.6
SIMVASTATINA	6	0.5
DIURÉTICOS (C03A)	12	1.0
FUROSEMIDA	8	0.7
HIDROCLOROTIAZIDA	4	0.3
PSICOLÉPTICOS (N05)	10	0.8
MIDAZOLAM	4	0.3
LORAZEPAM	3	0.3
ALPRAZOLAM	3	0.3
ANTIHTA (C09)	10	0.8
LOSARTAN	5	0.4
ENALAPRIL	5	0.4
ANTIDIABÉTICOS (A10)	9	0.8
METFORMINA	5	0.4
INSULINA	4	0.3
INMUNOESTIMULANTES (L03A)	9	0.8
INTERFERON BETA-1B	9	0.8
OTROS DERMATOLÓGICOS (D11A)	7	0.6
TACROLIMUS	7	0.6
βBLOQUEANTES(C07B)	7	0.6
BISOPROLOL	7	0.6
ANTIGOTOSOS (M04A)	6	0.5
ALOPURINOL	3	0.3
COLCHICINA	3	0.3
ESPASMOLÍTICOS (A03F)	5	0.4
METOCLOPRAMIDA	5	0.4

OTROS PREPARADOS TERAPÉUTICOS (V03A)	4	0.3
COBICISTAT	4	0.3
ANTIIDIARRÉICOS Y ANTIINFECCIOSOS GI (A07E)	3	0.3
MESALAZINA	3	0.3
ANTIGRIPALES Y ANTITUSÍGENOS (R05D)	3	0.3
DEXTROMETORFANO	3	0.3
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS (G04C)	3	0.3
TAMSULOSINA	3	0.3
REMDESIVIR	3	0.3
OTROS¹	165	13.8
DESCONOCIDO	17	1.4
Total general	1197	100,0

¹Fármacos para los que se ha notificado menos de 3 casos (nitroglicerina, sitagliptina, Propofol, venlafaxina, teicoplanina, lansoprazol, glicopirronio bromuro, verapamilo, digoxina, doxazosina, diltiazem, adalimumab, trimetoprima, cefixima, beclometasona, amlodipino, pregabalina, ertapenem, quetiapina, clopidogrel, salmeterol, everolimus, sulfametoxazol, fentanilo, calcio, dexketoprofeno, trazodona, ciclosporina, acetilcisteína, ivermectina, lantano, carvedilol, fluconazol, etopósido, ceftazidima, claritromicina, fosfomicina, agua marina, colecalciferol, tenofovir, condroitina, emtricitabina, heparina, pioglitazona, cortisona, ramipril, anakinra, butilescopolamina, anidulafungina, tapentadol, indacaterol, candesartan, inmunoglobulina conejo, antitímocitos humanos, norepinefrina, inmunoglobulina humana normal, oxicodona, carboplatino, paricalcitol, atenolol, potasio cloruro, deanol 4-clorobutoxibencilato proteínsuccinilato, hierro, isotretinoína, repaglinida, deflazacort, alogliptina, lactulosa, etanercept, denosumab, calcifediol, amfotericina B, fenofibrato, vildagliptina, timolol, zonisamida, tramadol, azatioprina, ceftarolina, linagliptina, octatropina, dexclorfeniramina, oseltamivir, cianocobalamina, oxígeno, ciclopirox, belimumab, lormetazepam, perindopril, dicicloverina, bemiparina, magnesio, bimatoprost, meloxicam, clindamicina, cefepima, escitalopram, ciprofloxacino, clonazepam, aztreonam, risperidona, domperidona, rosuvastatina, basiliximab, espironolactona, cisatracurio, sirolimus, metotrexato, solifenacina, metronidazol, sulpirida, micafungina, cefotaxima, doxiciclina, famotidina, dutasterida, telmisartán, ebastina, teriparatida, morfina, tiotropio, nabumetona, torasemida, naloxona, naproxeno, valsartan, elvitegravir, folico ácido, nivolumab, zolpidem, levetiracetam, carbidopa, levodopa, hidrocortisona).

LA HIDROXICLOROQUINA EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19: SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA



FACULTAD DE MEDICINA (UVA)
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

2020-2021

ANDREA GONZÁLEZ DE GODOS
TUTORA: MARÍA SAINZ GIL

INTRODUCCIÓN

La rápida propagación mundial del virus SARS-CoV-2 y la preocupante tasa de mortalidad asociada alentó a la comunidad médica y a los responsables políticos a explorar todas las intervenciones disponibles, entre las cuales se planteó la hidroxycloroquina (HCQ) como tratamiento para pacientes con COVID-19. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) recoge y analiza la información de los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificados para tratar de identificar riesgos nuevos o variaciones en los riesgos ya conocidos.

OBJETIVOS

- Conocer las **características principales** de los casos de RAM notificados al SEFV-H en los que la HCQ era sospechosa en el tratamiento de la COVID-19.
- Conocer las **RAM notificadas** con más frecuencia, su gravedad y su latencia media.
- Conocer la **evolución temporal** de las notificaciones.
- Identificar, si fuera posible, algún **riesgo nuevo** potencial asociado a la utilización de HCQ como tratamiento frente al SARS-CoV2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: estudio observacional de los casos de sospechas de RAM asociadas a la HCQ en el tratamiento de la COVID-19 notificados al SEFV-H.

Periodo de estudio: 1 de marzo - 21 de diciembre de 2020

Fuente: FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas)

RESULTADOS

- 302 casos notificados de sospechas de RAM, principalmente en abril (37%). Figura 1.
- Tipo de pacientes: 63% hombres, mediana de edad: 60,5 años.
- Gravedad: 90,4%, siendo mortales un 6%.
- RAM asociadas a los casos mortales: trastornos cardiacos (32%, arritmias ventriculares), trastornos psiquiátricos (20%, suicidios consumados) y muerte súbita (15%)
- Latencia media: 9.21 días.
- Grupos de fármacos más implicados (excluyendo HCQ): antibióticos (31%), antivirales (25%) e inmunosupresores (6%).

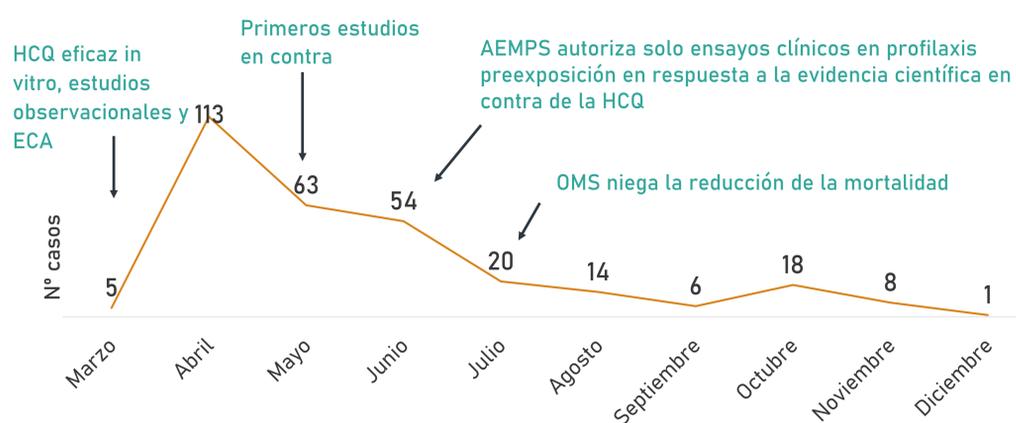


Figura 1: evolución del número de notificaciones desde marzo hasta diciembre de 2020.

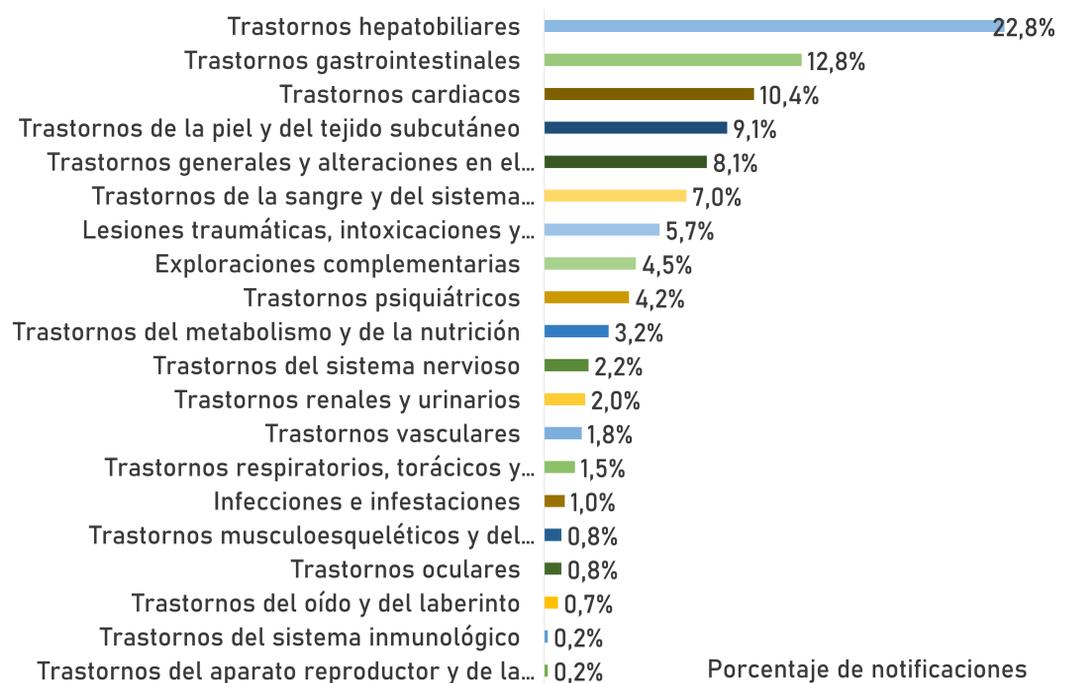


Figura 2: frecuencia de las reacciones adversas notificadas agrupadas por aparatos y sistemas.

CONCLUSIONES

- ✓ La evolución de los casos notificados al SEFV-H ha sido paralela a la información científica sobre la eficacia de la HCQ en COVID-19.
- ✓ La gran mayoría de los casos fueron graves: 6% mortales, principalmente por trastornos cardiacos y psiquiátricos.
- ✓ Gran parte de la notificación de trastornos hepáticos se debe a un único hospital que realiza farmacovigilancia activa, por lo que los trastornos gastrointestinales fueron la RAM más notificada, seguida de los trastornos cardiacos y dermatológicos.
- ✓ Se identifican los trastornos psiquiátricos (y en concreto los suicidios consumados) como un riesgo potencial asociado a la HCQ.
- ✓ Las interacciones con otros fármacos (macrólidos, antivirales) podrían potenciar los trastornos cardiacos.
- ✓ La notificación de sospechas de RAM, a pesar de que se ve afectada por multitud de factores, es de gran utilidad para identificar estos problemas y tomar decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;36:101791.
- Shah S, Das S, Jain A, Misra DP, Negi VS. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int. J. Rheum. Dis.* 2020;23:613-9.
- Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 13 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>

