



Estadísticas Sospechas de Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia en pacientes con COVID-19 (Marzo 2020-Junio 2021).

*Autora: Q.F. María Francisca Aldunate González
Revisora: Q.F. Verónica Vergara Galván, MSc.*

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), está realizando un seguimiento estrecho a las notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a los medicamentos que están siendo utilizados en el contexto de la infección por SARS-CoV-2.

La base de datos del CNFV recoge, en su mayoría, todos los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que son detectados en la práctica clínica habitual y notificados al Instituto de Salud Pública (ISP), principalmente por parte de: profesionales de la salud, centros asistenciales y titulares de registro sanitario. Un pequeño porcentaje de estos reportes se han detectado en el marco de estudios, entre los que destacan la “Investigación Observacional de Resultados de Farmacoterapia (IORF) COVID-19” desarrollada por el Colegio de Químicos Farmacéuticos de Chile en conjunto con la Universidades Austral y Andrés Bello, al cual nos referiremos más adelante.

En la actualidad se están utilizando medicamentos autorizados en otras indicaciones para la prevención y/o el tratamiento de COVID-19; algunos de ellos con pautas de administración diferentes a las autorizadas.

Adicionalmente, las características basales de los pacientes con COVID-19 difieren de los pacientes que utilizan estos fármacos en sus indicaciones autorizadas, pudiendo afectar también al perfil de seguridad de estos medicamentos.

Este artículo presenta los resultados estadísticos de la información correspondiente a los casos de sospechas RAM recibidos durante el periodo comprendido entre el 01 de marzo y el 30 de junio de 2021 en el CNFV. Estos datos son los que reflejan el contenido de la base de datos de RAM-ESAVI al 14 de julio de 2021; se debe tener en consideración que este contenido está sujeto a eventuales modificaciones, ya sea por la validación de la información, o por la actualización del resultado de los análisis que constantemente se están realizando a los reportes.

Para la correcta interpretación de los resultados que se entregan, es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- En las notificaciones de sospecha de RAM, 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 RAM.
- La evaluación global de todos los casos notificados de una asociación medicamento-reacción tiene como objetivo únicamente la identificación de potenciales riesgos no conocidos o de cambios en la forma de presentación de las reacciones adversas ya conocidas, e identificación de los riesgos asociados en la presentación de la reacción.

a. Sospechas de reacciones adversas notificadas al CNFV con tratamientos para COVID-19

En el periodo estudiado, fueron registrados en la base de datos del CNFV, un total de 151 notificaciones de sospechas de RAM asociadas a tratamientos utilizados en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Del total de casos, 99 (65,6%) provienen de centros

asistenciales públicos, 28 (18,5%) de la industria farmacéutica y 23 (15,2%) de centros asistenciales privados (ver figura 1). Sólo 1 reporte fue identificado como proveniente de un centro toxicológico (0,7%). Cabe señalar que el 91,4% de los casos fueron reportados por profesionales químicos farmacéuticos.

En relación con la seriedad de los casos, del total, 117 (77,5%) fueron evaluados preliminarmente como no serios, y 34 (22,5%) como serios, cuatro de ellos con resultado de muerte (2,6%). Todos los casos de muerte correspondieron a un estudio realizado con tocilizumab, y ninguno informa como causa directa del desenlace fatal, la RAM manifestada.

También fue posible observar que la mayoría de las sospechas de RAM se presentaron en pacientes hombres, contando 86 notificaciones (57,0%), mientras que 55 casos (36,4%) corresponde a pacientes mujeres (figura 2). Los 10 casos restantes (6,6%), no contenían información del sexo del paciente.

Distribución de los reportes de sospechas de RAM por tipo de establecimiento notificador

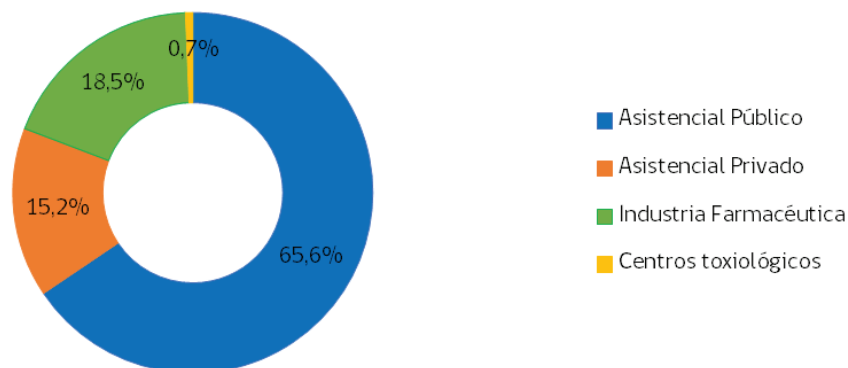


Figura 1.

Distribución de los reportes de sospechas de RAM en tratamientos para COVID-19, por tipo de establecimiento notificador. n=151. Periodo: 01 de marzo 2020 al 30 de junio 2021.

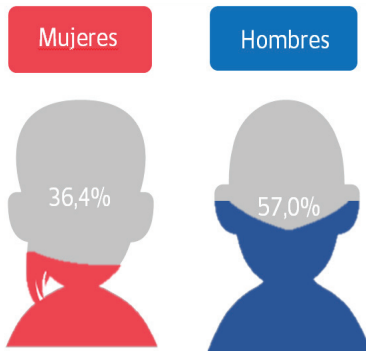


Figura 2.

Distribución de los reportes de sospechas de RAM en tratamientos para COVID-19, según el sexo del paciente. $n=151$ Período: 01 de marzo 2020 al 30 de junio 2021.

En relación a la distribución de las sospechas de RAM según la edad del paciente afectado, la figura 3 muestra claramente que los casos se presentaron casi exclusivamente en adultos y adultos mayores, salvo dos que se encuentran en el rango inferior a los 18 años, lo cual es concordante con las características de la epidemiología de esta enfermedad. Dentro de los grupos etarios definidos como adultos y adultos mayores, se observa que la mayoría de las reacciones se presentaron en pacientes entre 61 y 70 años, seguido por los grupos 51-60 años y 71-80 años (figura 3).

Histograma de la edad de los pacientes notificados con sospechas de RAM a tratamientos para COVID-19.

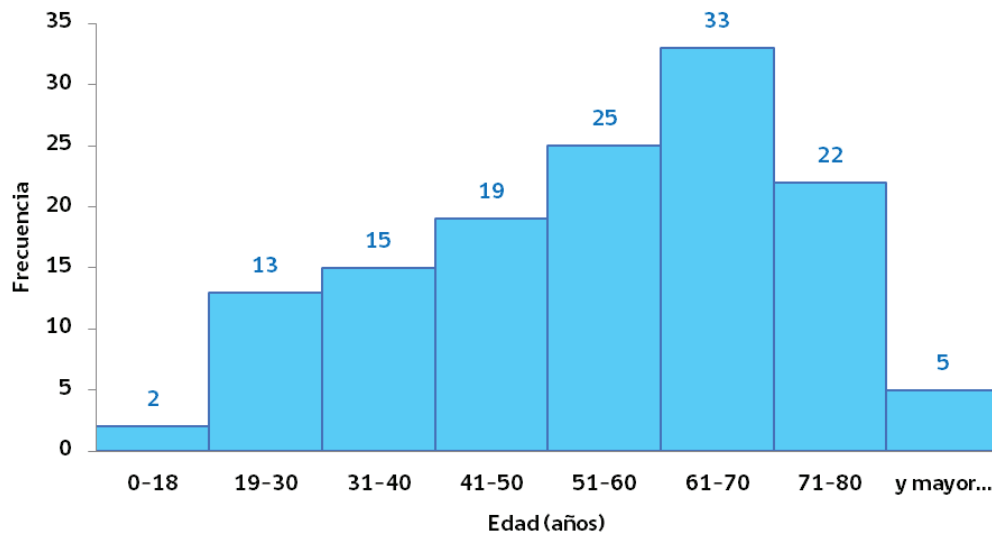


Figura 3:

Distribución de reportes de sospechas de RAM por rango etario del paciente afectado. $n=151$ Período: 01 de marzo 2020 a 30 de junio 2021.

b. Principios activos involucrados en las sospechas de RAM notificadas al CNFV con tratamientos para COVID-19

Los pacientes diagnosticados con COVID-19, generalmente reciben combinaciones de varios medicamentos. Todos, algunos u otros medicamentos que se estén administrando al paciente para otra indicación, se pueden considerar sospechosos de haber producido la reacción adversa que se está notificando. Por lo tanto, para la realización del análisis que se desarrollará a continuación, cada reporte fue dividido en pares medicamento-manifestación clínica, ya que, de la misma manera que un mismo reporte puede contener más de un principio activo informado como sospechoso, puede declarar más de una manifestación clínica observada formando parte del mismo caso. De esta manera, el presente análisis

considera las 151 notificaciones recibidas en el periodo informado, pero el número de pares: manifestación clínica asociada a medicamento, es 361.

De un total de 37 principios activos contenidos en los reportes, los más frecuentemente informados en las notificaciones fueron: hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir+ritonavir, tocilizumab, dexametasona, paracetamol, ceftriaxona y fentanilo, tal como se muestra en la figura 4.

En relación a las manifestaciones clínicas informadas, de un total de 98 términos de sospechas de RAM, los más informados fueron: trastornos hepáticos como elevación de las enzimas hepáticas tales como: alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), transaminasa glutámico pirúvica (GPT) y gamma-glutamyl-transferasa (GGT), trastornos cardiacos descritos como

Principios activos con mayor número de manifestaciones reportadas

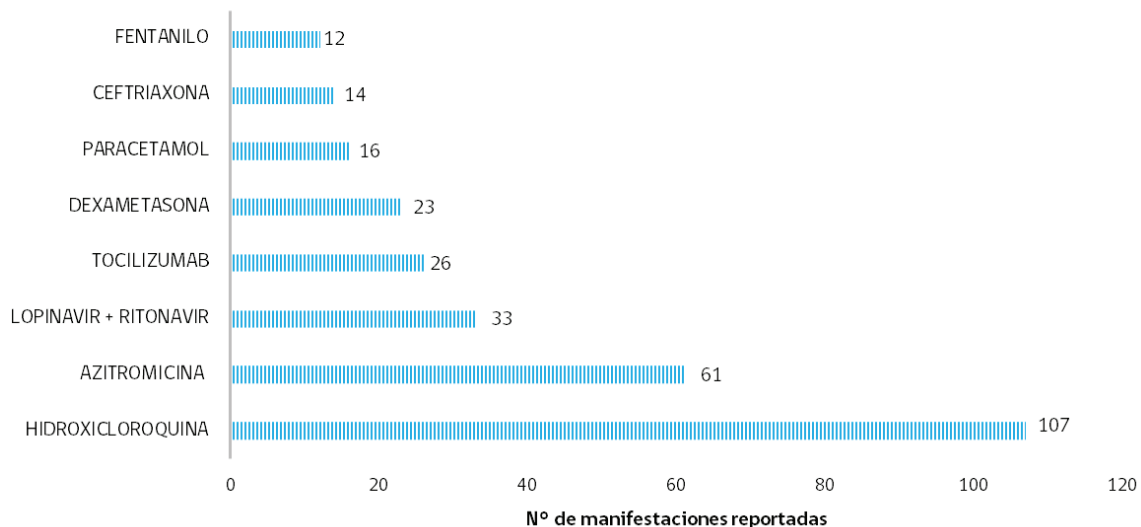


Figura 4.

Principios activos con mayor número de manifestaciones clínicas reportadas. n=361 Periodo: 01 de marzo 2020 a 30 de junio 2021.

QT alargado y Síndrome de QT prolongado, eventos como uso de un medicamento fuera de indicación y error de medicación, y trastornos endocrinos como la hiperglucemia. La frecuencia de reporte se representa en la figura 5.

Cabe señalar que la hiperglucemia fue notificada únicamente con dexametasona, mientras que la mayoría de los reportes de los eventos uso de un me-

dicamento fuera de indicación y error de medicación fueron asociados a paracetamol.

En la figura 6, se presentan las manifestaciones clínicas más frecuentes asociadas a trastornos hepáticos y cardiovasculares, y el número de veces que han sido reportadas para los tres medicamentos con mayor número de notificaciones: hidroxyclorequina, azitromicina y lopinavir+ritonavir.

Manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas

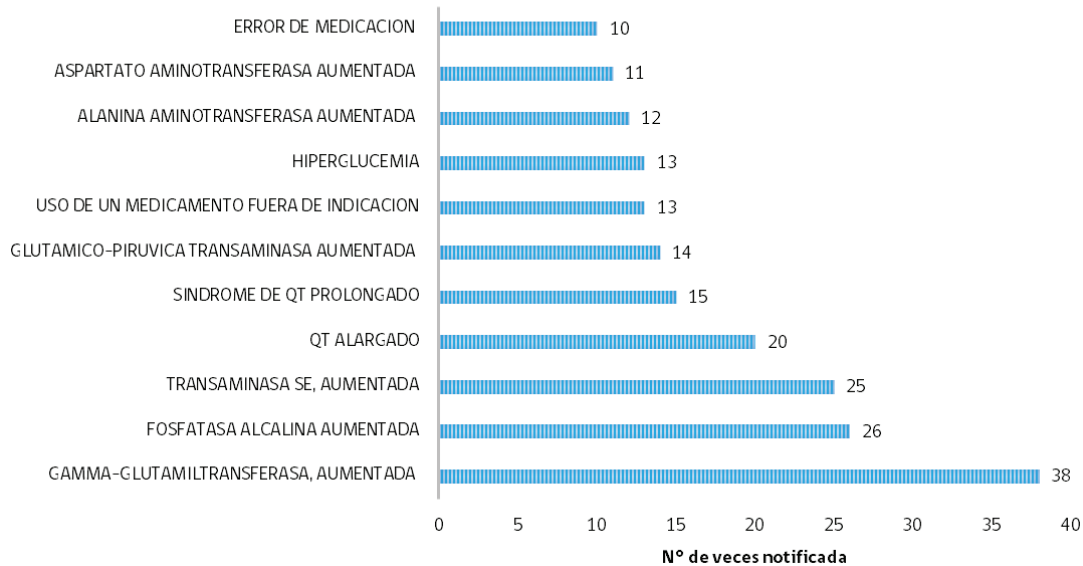


Figura 5.

Manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas. n=361 Periodo: 01 de marzo 2020 a 30 de junio 2021.

TERMINOLOGÍA RAM	HIDROXI_CLOROQUINA	AZITROMICINA	LOPINAVIR/RITONAVIR	TOTAL
GGT AUMENTADA	17	12	6	35
FA AUMENTADA	11	9	4	24
TRANSAMINASA SE, AUMENTADA	13	8	1	22
QT ALARGADO	6	11	3	20
SINDROME DE QT PROLONGADO	4	9	1	14
GPT AUMENTADA	4	6	4	14
AST AUMENTADA	6	4	4	14
ALT AUMENTADA	2	9	0	11
TOTAL	63	68	23	154

Figura 6.

Manifestaciones clínicas asociadas a trastornos hepáticos y cardiovasculares reportada para hidroxiclороquina, azitromicina y lopinavir+ritonavir. n=361 Periodo: 01 de marzo 2020 a 30 de junio 2021.

c. Reportes notificados a consecuencia del seguimiento de pacientes enrolados en el estudio IORF.

La Red IORF COVID-19 que participó en el estudio observacional realizado por el Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bioquímicos de Chile, fue constituida por 12 hospitales de alta complejidad y uno de mediana complejidad: Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Córdova, Santiago; Hospital de Linares, Linares; Hospital Dr. Henríquez Aravena, Temuco; Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago; Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso; Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar; Hospital Base, Valdivia; Hospital San Juan de Dios, San Fernando; Hospital San Martín, Quillota; Hospital Padre Hurtado, Santiago; Hospital Dr. Mauricio Heyermann Torres, Angol; Hospital San Pablo, Coquimbo y Hospital El Carmen de Maipú, Santiago.

Para realizar la búsqueda de las notificaciones recibidas en el marco de este estudio, se tomó como referencia el periodo de duración de dicha investigación, es decir, entre el 21 de marzo y el 22 de septiembre de 2020. En la base de datos del CNFV, se filtró la columna establecimiento para obtener la informa-

ción proveniente de los centros pertenecientes a la Red IORF y se seleccionaron aquellas notificaciones que contenían las palabras “COVID”, “coronavirus” o “SARS- CoV-2” en cualquiera de estos dos campos: motivo de prescripción o descripción de la RAM. Por último, fueron consideradas aquellas que declaraban ser reporte de estudio.

Como resultado, se obtuvieron 27 reportes de sospechas de RAM. En relación a las características de los pacientes afectados por estos eventos, puede señalarse que el 40,7% corresponde a mujeres y la mediana de edad es de 58 años. En relación a las variables demográficas de la muestra del estudio IORF, el porcentaje de mujeres enroladas fue de 38,9%, muy similar a la distribución observada en las notificaciones recibidas por el CNFV. En cuanto a la edad, la mediana de la muestra fue de 68 años, superior a la obtenida en las notificaciones, lo que se condice con la mayor distribución de estos reportes en pacientes entre los 41 y 80 años, mientras que la investigación reúne un porcentaje del 55,9% de pacientes de 65 años o más, rango que sólo alcanza un 37,0% en la base de datos de farmacovigilancia.

Notificaciones de sospechas de RAM por sexo y rango etario

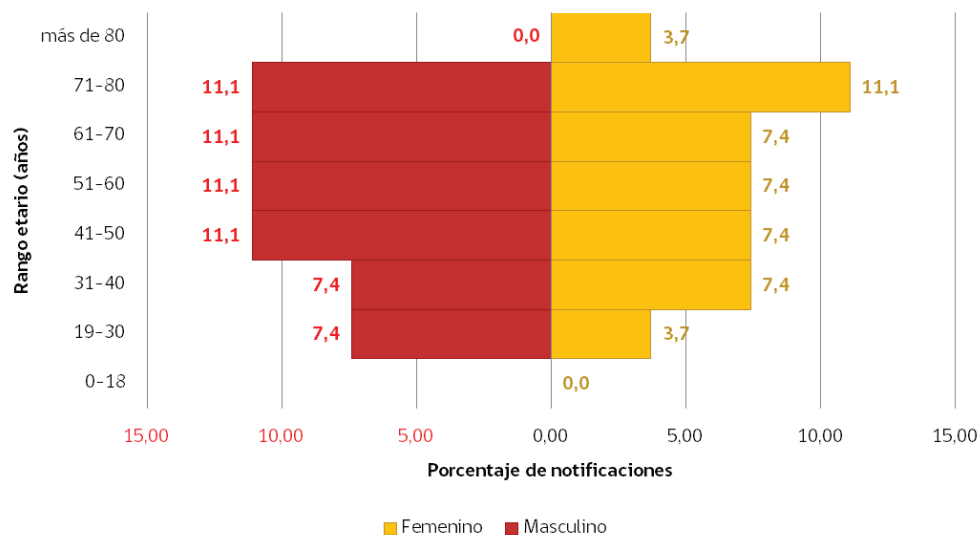


Figura 7.

Distribución de las notificaciones de sospechas de RAM informadas en el contexto del estudio IORF por sexo y edad. n=27 Periodo: 21 de marzo a 22 de septiembre 2020.

Los principios activos informados como sospechosos en estas notificaciones fueron: hidroxiclороquina (51,9%), dexametasona (37,0%), azitromicina (22,2%), ceftriaxona (7,4%), vancomicina (3,7%) y claritromicina (3,7%). Un 70,4% de las 27 notificaciones señalan sólo un medicamento como sospechoso, no obstante, al revisar los fármacos concomitantes, todas las notificaciones señalan por lo menos un medicamento adicional que podría haber sido indicado para la enfermedad por coronavirus, tales como azitromicina, heparinas (fraccionada y no fraccionadas), lopinavir/ritonavir y corticoides. No obstante, la información de la indicación para la cual estaban indicados estos fármacos concomitantes, no fue confirmada caso a caso.

Así, al observar los reportes de sospechas de RAM, dentro del tratamiento administrado al paciente, ya sea como sospechoso o concomitante, 18 (66,7%) reportes declaran azitromicina, 15 (55,6%) hidroxiclороquina y 11 (47,7%) dexametasona. Estos resultados son semejantes a los presentados en el informe del estudio IORF, el cual señala que el fármaco más frecuentemente utilizado como farmacoterapia dirigida en infección por SARS-CoV-2 fue azitromicina (58,5%), seguido por corticoides (51,1%) e hidroxiclороquina (34,8%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas reportadas, se identificaron 22 tipos de términos de RAM, sumado un total de 66 pares medicamento-manifestación clínica. (La tabla 1 resume esta información).

Al igual que lo observado con el número de notificaciones, hidroxiclороquina es el principio activo que más manifestaciones clínicas tiene asociadas, principalmente a nivel hepático, aunque también se presentan casos de prolongación del intervalo QT. La misma tendencia, pero en menor proporción se observa con azitromicina. En el caso de dexametasona, la manifestación clínica más frecuentemente reportada fue hiperglucemia, seguida de alteraciones hepáticas. Por último, para ceftriaxona se informan manifestaciones más diversas e inespecíficas, para claritromicina exclusivamente alteraciones hepáticas y para vancomicina, nefritis intersticial y error de medicación.

En cuanto a la seriedad de los reportes, 22 (91,5%) reportes fueron considerados no serios, mientras que sólo 5 (18,5%) fueron serios, ninguno con resultado de muerte.

Debido a que el estudio IORF no tiene como objetivo evaluar la seguridad de estos fármacos, las notificaciones recibidas no corresponden a una vigilancia activa, sino a reportes espontáneos que se dieron en el transcurso de la investigación. Por este motivo, se debe considerar que la información analizada cuenta con el sesgo de la sub notificación, y se deben tener todas las consideraciones que se han expuesto al inicio de este artículo. Por lo tanto, no es posible realizar comparaciones de los perfiles de seguridad de estos medicamentos, en base a estos datos.

Tabla 1.

Manifestaciones clínicas reportadas en las notificaciones de sospechas de RAM informadas en el contexto del estudio IORF, distribuidas por principio activo. Periodo: 21 de marzo a 22 de septiembre 2020. AZT: azitromicina; HCQ: hidroxicloroquina.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PRINCIPIO ACTIVO						TOTAL GENERAL
	AZT	CEFTRIAJONA	CLARITROMICINA	DEXAMETASONA	HCQ	VANCOMICINA	
ALANINA AMINOTRANSFERASA AUMENTADA	1		1		4		6
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA AUMENTADA	1		1		4		6
CANDIDIASIS VAGINAL				1			1
CONFUSIONAL, ESTADO				1			1
DELIRIO				1			1
DESORIENTACION				1			1
DISNEA		1					1
ERITEMA		1					1
FOSFATASA ALCALINA AUMENTADA	4		1		3		8
GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA, AUMENTADA	4		1		3		8
GLUTAMICO-OXALACETICA TRANSAMINASA AUMENTADA	1				1		2
GLUTAMICO-PIRUVICA TRANSAMINASA AUMENTADA	1				1		2
HIPERGLUCEMIA				7			7
LEUCOCITOSIS				1			1
LINFOPENIA				1			1
NEFRITIS INTERSTICIAL		1				1	2
OXIGENO, SATURACION DISMINUIDA		1					1
PROBLEMAS RELACIONADOS CON ERRORES DE MEDICACION		1				1	2
PSICOSIS				1			1
QT ALARGADO					1		1
SINDROME DE QT PROLONGADO	1				2		3
TRANSAMINASA SE, AUMENTADA	3				6		9
TOTAL GENERAL	16	5	4	14	25	2	66

d. Conclusiones:

Del presente análisis, se puede concluir lo siguiente:

- De los principios activos utilizados en la terapia de la infección por SARS-CoV-2, los más reportados fueron: hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir+ritonavir, tocilizumab, dexametasona, paracetamol, ceftriaxona y fentanilo.
- Las sospechas de RAM notificadas se presentaron con mayor frecuencia en hombres, y en el grupo etario de adultos entre los 61 y 70 años, en concordancia con la epidemiología de esta enfermedad.
- Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron alteraciones de enzimas hepáticas, y a nivel cardiovascular, la prolongación del intervalo QT. No se pesquisaron reacciones que no fueran esperadas para los medicamentos notificados.
- La mayoría de los pacientes con COVID-19 recibieron más de dos medicamentos, lo que fue observado en la información declarada en los fármacos sospechosos y concomitantes.
- Más del 75% de los reportes fueron no serios.
- Las notificaciones recibidas en el contexto del estudio IORF mostraron a la hidroxiclороquina como el principio activo sospechoso más frecuente, seguido por azitromicina y dexametasona. Las alteraciones de las pruebas hepáticas fueron las manifestaciones clínicas más reportadas. Los pacientes que fueron afectados por los eventos comunicados, se concentraron en el rango etario entre los 41 a 80 años, y la proporción de hombres fue mayor que la de mujeres.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI y RED-RAM (Consultada 14-07-2021)
2. Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bioquímicos de Chile. Concluyó el Estudio IORF COVID-19. [actualizado: 23/07/2021; consultado: 29/07/2021] Disponible en: <https://www.colegiofarmacaceutico.cl/index.php/noticias-nacionales/3738-concluyo-el-estudio-iorf-covid-19>.