

**SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**INFORME DE FARMACOVIGILANCIA N°06-2020-CRIFyT-IETSI-  
2020**

**“FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE  
COVID-19 EN PACIENTES MODERADOS Y GRAVES”**

PERIODO: 20/04 AL 07/06

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

*Julio, 2020*

## **SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD**

Fiorella Molinelli Aristondo  
**Presidenta Ejecutiva, EsSalud**

Alfredo Barredo Moyano  
**Gerente General, EsSalud**

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI**

Patricia Pimentel Álvarez  
**Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Fabián Fiestas Saldarriaga  
**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Leda Yamilée Hurtado Roca  
**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

Héctor Miguel Garavito Farro  
**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y  
Tecnovigilancia**

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta  
**Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y  
Tecnovigilancia**

## **AUTORES**

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, IETSI-EsSalud.
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Tania Solis Yucra, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Violeta Saromo, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Enrique Cachay Rojas, Comité de Farmacovigilancia, HNERM– EsSalud
- Gisela Alva Lozada – Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- Juan Carlos Aldave Becerra – Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM- EsSalud
- Gabriela Pérez Casquino – Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- Mercedes López Motta – Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- Liz Veramendi– Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- Claudia Renteria Valdiviezo –Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- Carla García –Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- María Siccha – Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor, revisor e implementador manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la actividad de farmacovigilancia intensiva

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Farmacovigilancia intensiva al tratamiento farmacológico de COVID-19 en pacientes moderados y graves. Informe de Farmacovigilancia N° 06- CRIFYT-IETSI-2020

## **AGRADECIMIENTO**

Mario Viñas Veliz, Servicio de Farmacia – HNERM – EsSalud

## **CONTACTO**

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

[lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe](mailto:lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe)

Tel.: 265-6000, anexo 1953

Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11

## ANTECEDENTES

### Justificación de la implementación de Farmacovigilancia Intensiva

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud, mediante MEMORANDO CIRCULAR N° 29-IETSI-ESSALUD-2020, de fecha 02 de abril del presente año, aprobó los esquemas de hidroxicloroquina y azitromicina para casos moderados y severos de COVID-19 de acuerdo a las pautas clínicas establecidas por el Ministerio de Salud (MINSA) y resalta la realización de **farmacovigilancia activa**.

EsSalud a través de su Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud), dependiente del IETSI, teniendo como prioridad garantizar la seguridad del paciente, ha visto necesaria la implementación de Farmacovigilancia Intensiva a los pacientes con COVID-19 moderado y grave que inician tratamiento con productos farmacéuticos considerados terapias farmacológicas “potenciales” hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumab e ivermectina.

Es importante tener en cuenta que, actualmente no se dispone de algún tratamiento farmacológico autorizado para la COVID-19. Las terapias farmacológicas propuestas incluyen medicamentos que han sido aprobados para otras indicaciones clínicas como hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina y tocilizumab, pero con dosis y tiempo de administración diferente. A ello se suma el hecho que, **existen diferencias clínicas entre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y los que consumen mencionados fármacos** convencionalmente, por lo que el perfil de seguridad de los medicamentos puede verse afectado en los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, es importante la implementación de **farmacovigilancia intensiva**.

La **farmacovigilancia intensiva no es un estudio clínico**, es una metodología de vigilancia que busca, proactiva, sistemática y oportunamente, identificar problemas de seguridad relacionados al uso de los medicamentos, también conocidas como sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM), en un determinado grupo de pacientes o para un determinado medicamento. Ello, mediante un seguimiento intensivo a pacientes y revisión de las historias clínicas disponibles.

### Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud

Según el numeral 8.4.11 de la Directiva de IETSI N°002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 “Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud”, se debe realizar farmacovigilancia intensiva de manera obligatoria **al existir insuficiente información sobre el perfil de seguridad de un producto farmacéutico y/o dispositivo médico**. En cumplimiento a ello, el CRI-EsSalud elaboró y difundió el protocolo de Farmacovigilancia Intensiva N° 03-2020 denominado “Cloroquina, Hidroxicloroquina, azitromicina como tratamiento para casos de COVID-19 moderado y severo” cuyo objetivo es **vigilar la seguridad del uso de los tratamientos farmacológicos en pacientes con COVID-19 moderados y severos hospitalizados** en los centros asistenciales de EsSalud. El protocolo incluye procedimientos, flujos, herramientas para el recojo de datos, recomendaciones para la intervención oportuna de los integrantes de los Comités de Farmacovigilancia. Disponible en:

[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnocovid\\_19/covid19\\_actividades\\_20042020.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnocovid_19/covid19_actividades_20042020.pdf)

Si bien, inicialmente se consideró la farmacovigilancia intensiva a tres productos farmacéuticos, a medida que el MINSA ponía en consideración médica el uso de otros medicamentos como ivermectina y tocilizumab en COVID-19 moderado y severo, el seguimiento se amplió a estos productos.

Previo a la implementación del plan de monitoreo intensivo, se han realizado capacitaciones virtuales a los integrantes del Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (integrantes de Comités de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, médicos, farmacéuticos y enfermeras). A la fecha, tres hospitales nacionales vienen desarrollando esta actividad, el Hospital Nacional Edgardo Regabliati Martins (HNERM), el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS), ambos en Lima y el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (HNAGV) en el Cusco.

Este primer informe describe los primeros resultados del análisis de sospechas de RAM identificadas a través del seguimiento intensivo realizado por el Servicio de Alergia e Inmunología y el Comité de Farmacovigilancia del HNERM en **el periodo 20 de abril al 7 de junio del 2020**.

## **METODOLOGÍA**

El 20 de abril del presente año, profesionales médicos del Servicio de Alergia e Inmunología y del Comité de Farmacovigilancia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) iniciaron las actividades de implementación de farmacovigilancia intensiva al tratamiento farmacológico de COVID-19. Para ello, en coordinaciones con el CRI-EsSalud, definieron actividades, flujo de trabajo y uso de las herramientas para el recojo y análisis de la información. Se describe a continuación el proceso que se viene desarrollando (Ver Anexo N° 01):

### 1. *Identificación diaria de pacientes iniciadores de tratamientos farmacológicos indicados en COVID-19*

- El CRI-EsSalud identifica diariamente los pacientes diagnosticado con COVID-19 moderado o grave iniciadores de tratamiento farmacológico con cualquiera de los siguientes medicamentos: **azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina y tocilizumab** a partir de las dispensaciones del Servicio de Farmacia del HNERM.
- Este consolidado de pacientes es enviado al Servicio de Alergia e Inmunología del HNERM para el registro y seguimiento correspondiente.

### 2. *Seguimiento clínico diario de los pacientes con tratamiento*

- Los pacientes hospitalizados iniciadores de tratamiento farmacológico de COVID-19 al ser identificados, se **registran** en una **Base Control de Seguimiento**. Esta base permite **visualizar el total de los pacientes expuestos** a los medicamentos en un determinado periodo. Además, permite **registrar el estado** de cada paciente al que se le hace seguimiento, de acuerdo

a una escala colorimétrica (rojo: paciente que fallece, verde: paciente de alta, amarillo: paciente que presenta RAM, celeste: paciente que continúa hospitalizado) y son compartidas con el CRI-EsSalud a través del Google Drive. (Ver Anexo N° 2)

- Posteriormente, los profesionales médicos del Servicio de Alergia e Inmunología **revisan diariamente las historias clínicas** convencionales (físicas) y electrónicas de los pacientes hospitalizados con tratamiento farmacológico para COVID-19, **evalúan la evolución de cada paciente** y de acuerdo a su **juicio clínico, identifican las sospechas de reacciones adversas a medicamentos**. Es relevante mencionar que, los profesionales médicos del Servicio de Alergia e Inmunología del HNERM tienen entrenamiento y experiencia en la identificación de reacciones adversas a medicamentos.
- Al identificarse clínicamente una RAM, los profesionales médicos **completan la ficha de seguimiento** correspondiente a cada uno de los fármacos sospechosos) usados en el tratamiento de COVID-19. Cada ficha presenta características de importancia específicas al tipo de fármaco y sus posibles RAM. Para efectos de este seguimiento, esta ficha complementa al anexo N° 04 “Formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos (SRAM)”
- Es de resaltar que los pacientes que presentan RAM son seguidos hasta evaluar el desenlace (se recupera, fallece, prolonga su hospitalización, entre otros).
- Las fichas de seguimiento con información de la sospecha de RAM son compartidas en tiempo real y en simultáneo con el Comité de Farmacovigilancia del HNERM y el CRI-EsSalud.

### 3. Evaluación de Causalidad de las sospechas de SRAM

- La evaluación de causalidad tiene por objetivo establecer **el grado de asociación** entre la SRAM y el fármaco sospechoso. Para ello, se utiliza el Algoritmo Karch y Lasagna modificado que valora siete parámetros: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, re-exposición y existencia de causas alternativas, factores contribuyentes y exploraciones complementarias. Las categorías de este algoritmo son: definida, probable, posible, condicional, improbable y no clasificada.
- El Comité de Farmacovigilancia se encarga de **hacer la evaluación de causalidad**. Para ello, evalúa la información clínica registrada en cada ficha de seguimiento y, de ser necesario, revisa las historias clínicas de los pacientes afectados.
- Luego de evaluar la causalidad, los integrantes del Comité de Farmacovigilancia **confirman la gravedad** de la RAM (leve, moderada y grave) de acuerdo a los criterios establecidos por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y

Tecnovigilancia y finalmente, **comparte en tiempo real** los resultados de su evaluación con el CRI-EsSalud.

#### 4. Registro y análisis de información

- El CRI-EsSalud **registra diariamente** la información de las fichas de seguimientos con sospechas de RAM y su correspondiente evaluación de causalidad en la Base de Datos de Farmacovigilancia Intensiva para COVID-19 (**COVIDRA**). Para ello, primero estandariza la denominación de las RAM a través de la terminología **MedDRA** (Diccionario Médico para Actividades Regulatoras), el que es utilizado en las bases de farmacovigilancia. Se utilizan los cinco niveles de jerarquía MedDRA.
- Se **verifica la gravedad de la RAM** y la **evaluación de causalidad** de cada sospecha de RAM, siendo necesaria la verificación de las historias clínicas electrónicas, principalmente para el reconocimiento de otros fármacos sospechosos por sinergismos farmacológicos y por el tiempo de exposición a los medicamentos (considerando la vida media (t1/2)).
- Con la información de la base de datos de Farmacovigilancia intensiva (**COVIDRA**) y la base de Control de Seguimiento de pacientes expuestos a los tratamientos farmacológicos, ambas actualizadas, se realizan los correspondientes **análisis estadísticos** que dan lugar a los informes de Farmacovigilancia Intensiva.
- Finalmente, los casos de RAM son **enviados** a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en cumplimiento a lo indicado por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.
- Los informes de Farmacovigilancia producto de la farmacovigilancia intensiva pueden ser considerados una fuente para la **evaluación del riesgo-beneficio** de los tratamientos farmacológicos

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

Desde el 20 de abril hasta el 07 de junio del 2020 los médicos del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en coordinación con el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud han seguido en total **1001 pacientes hospitalizados con COVID-19; 104 de ellos** han presentado, al menos, una sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), considerándose un riesgo absoluto de **10,3%**. La mayoría de los pacientes eran adultos (99%) o mayores de 65 años (49%). Más del 73% corresponden a pacientes varones. La media de edad fue  $60.25 \pm 14.09$  años.

Los 104 casos\*, presentaron en total **124 SRAM\*\*** evidenciando que algunos pacientes pueden sufrir más de un síntoma o signo relacionado al uso de algún medicamento del tratamiento. De acuerdo a la severidad de las SRAM, la mayoría corresponden a moderadas (68%) y alrededor del 10% como graves. Se debe tener en consideración que, según el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, una RAM grave, es *“cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos: pone en riesgo la vida o causa la muerte del paciente, hace necesario la hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria, causa invalidez o incapacidad permanente o significativa o contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente”*.

La tabla N° 01 muestra la distribución de los casos para los fármacos en seguimiento indicados en el tratamiento de COVID-19, además se incluye sus combinaciones más frecuentes. Los fármacos usualmente administrados a los pacientes por comorbilidades, y considerados sospechosos de producir la SRAM no se incluyen en la tabla.

**Tabla N° 1 Fármacos sospechosos según los casos identificados**

Fármacos sospechosos con indicación en COVID-19	Casos (n=104)
Azitromicina	30 (29%)
Hidroxiclороquina	41 (39%)
Hidroxiclороquina + Azitromicina	21 (20%)
Tocilizumab + Azitromicina + ivermectina	1 (1%)
Azitromicina + Tocilizumab	1 (1%)
Tocilizumab	1 (1%)
Ivermectina	2 (2%)
Ivermectina + azitromicina	6 (6%)
Hidroxiclороquina + Tocilizumab	1 (1%)

\*Caso: Paciente con al menos un problema de seguridad

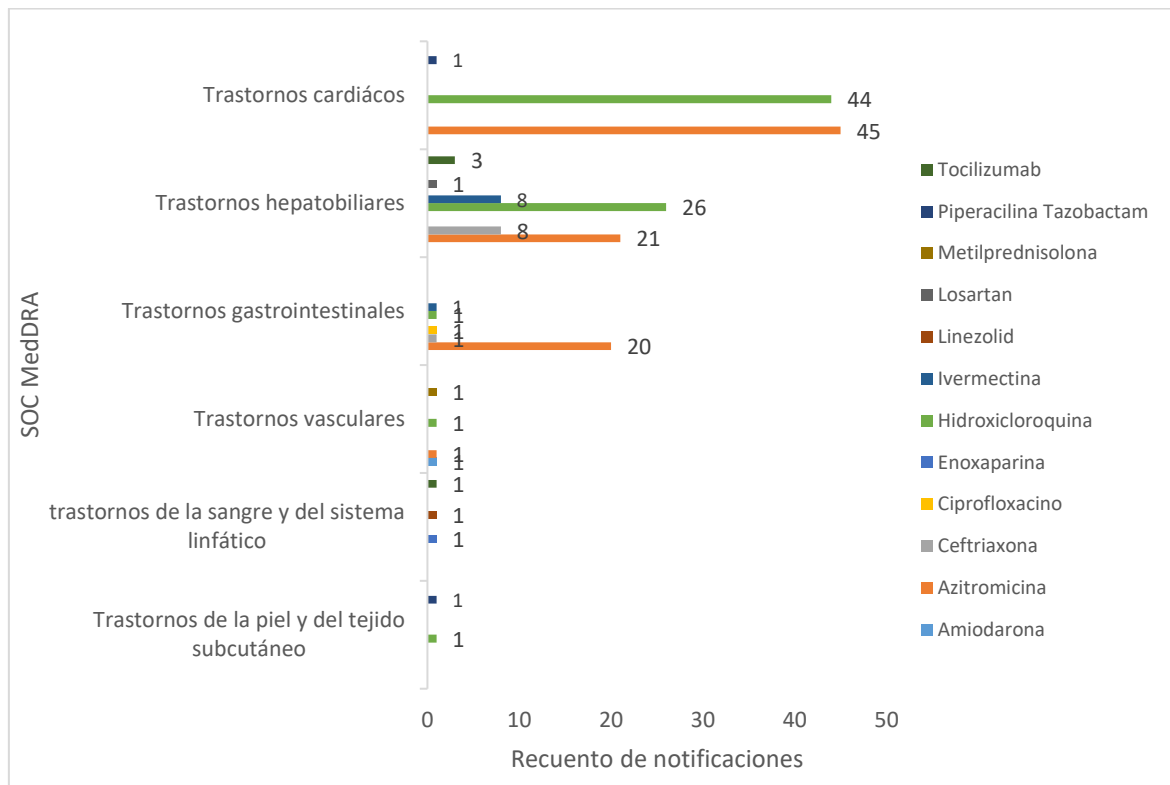
\*\*SRAM: Problema de seguridad que se sospecha que puede estar asociado al uso de un determinado medicamento. Un caso puede tener 1 o más SRAM (Ej: Un paciente puede sufrir de bradicardia y a la vez presentar cefalea)

Es importante tener en cuenta que, los medicamentos de mayor uso en el HNERM, son los que se notifican más, es el caso de azitromicina e hidroxiclороquina, que fueron los más administrados durante los meses de abril y mayo. A diferencia de ivermectina y tocilizumab que se vienen administrando en la institución desde el mes de junio, fármacos que igualmente están sometidos a un seguimiento exclusivo.



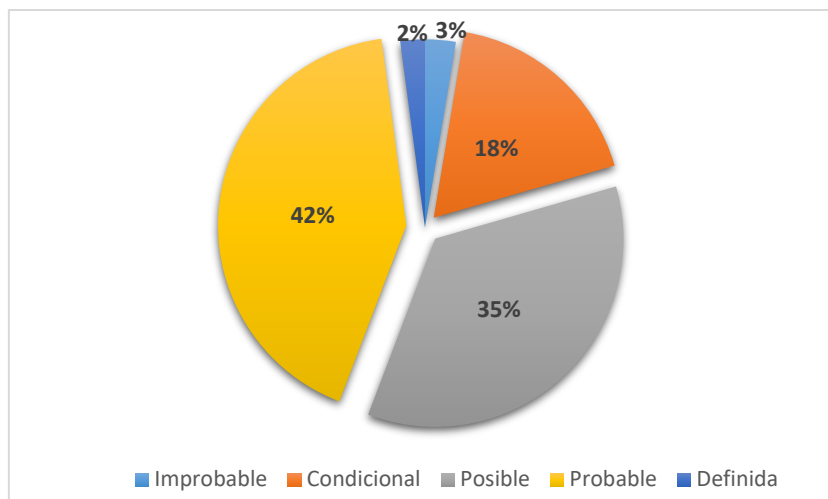
Adicionalmente, es relevante mencionar que, en algunos casos existe más de un fármaco involucrado en la aparición del problema de seguridad, esto debido a que en varios casos los pacientes padecen enfermedades concomitantes. Así, por ejemplo, al identificarse una prolongación de intervalo QT, ésta puede deberse a hidroxicloroquina y/o azitromicina, por lo tanto, ambos fármacos pueden ser los sospechosos. En consecuencia, se ha encontrado en total 190 asociaciones de las cuales 87 corresponden al uso de azitromicina, 74 a hidroxicloroquina, nueve (9) a ivermectina, cuatro (4) a tocilizumab y 15 a otros medicamentos (ceftriaxona, enoxaparina, metilprednisolona, linezolid, piperacilina /tazobactam y losartan). En la figura N° 01 se muestran todas las asociaciones agrupadas por sistemas afectados según la estandarización MedDRA System Organ Classification (SOC, por sus siglas en inglés), siendo los más frecuentes los trastornos cardíacos (49,5%) y los trastornos hepatobiliares (33,2%).

**Fig. 1 Asociaciones a medicamentos agrupadas por sistemas (n=190)**



### EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD DE LAS SRAM:

Tal como se mencionó previamente, los 104 casos representan en total 190 asociaciones a medicamentos, las que hacen referencia a los fármacos que podrían estar vinculados a la presencia de cada RAM. Se ha evaluado la causalidad para cada sospecha de RAM encontrándose que la mayoría de SRAM caen en la categoría de probable y posible, 42% y 35%, respectivamente. Asimismo, las SRAM evaluadas podrían estar relacionadas en su mayoría a la administración de azitromicina, seguido por la hidroxicloroquina y luego, por la asociación de ambos medicamentos.

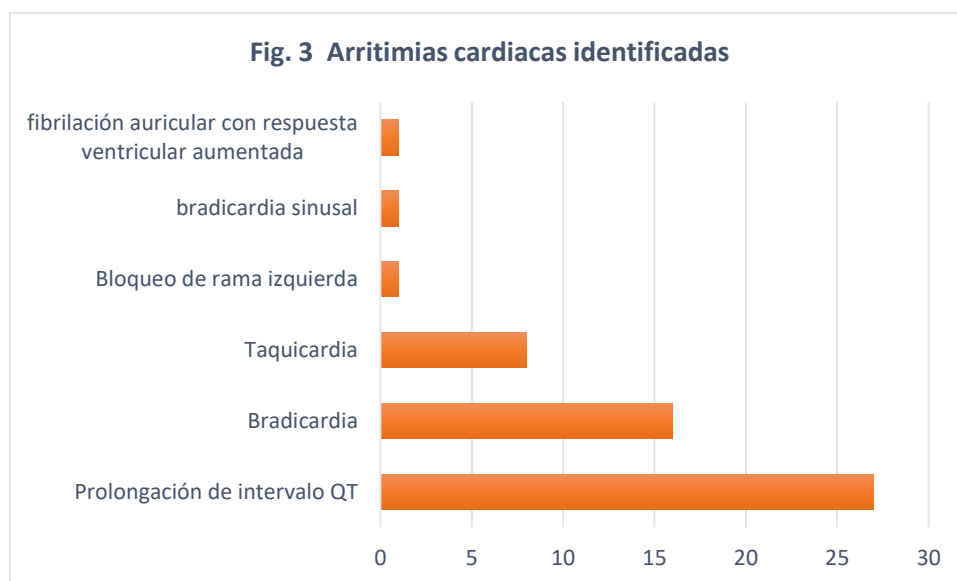


**Fig.2 Categorías de SRAM según la evaluación de causalidad**

### Aspectos de relevancia:

#### **Arritmias Cardiacas**

47 pacientes padecieron **al menos una arritmia cardiaca**, siendo en total **55 SRAM**. Los problemas de seguridad identificados fueron prolongación del intervalo QT (27), bradicardia (16), taquicardia (8), bloqueo de rama izquierda (1), bradicardia sinusal (1), fibrilación auricular con respuesta ventricular aumentada (1), palpitaciones (1),



De estos casos, **7 fallecieron**, se desconoce si las SRAM estuvieron relacionadas a al deceso del paciente. Aproximadamente el 50% de los pacientes se recuperaron al suspender el tratamiento. Este parámetro fue considerado en la evaluación de causalidad de las SRAM.

El rango de edad entre los pacientes que padecieron arritmias fue 31 a 91 años y el 70% corresponde a varones. Algunos antecedentes de importancia en estos pacientes fueron hipertensión arterial, arritmias y problemas renales.

De los **55 casos con arritmias identificadas**, 27 se sospecha que estuvieron asociadas a la combinación azitromicina e hidroxiclороquina, 18 a azitromicina y 10 a hidroxiclороquina. El promedio de tiempo entre la exposición a mencionados medicamentos y la aparición de arritmias fue aproximadamente **4 días**.

Es importante mencionar que, el uso concomitante de ambos fármacos puede dar lugar a una **interacción farmacológica lo cual podría exacerbar el riesgo de arritmias**, por ser ambos fármacos arritmogénicos, por lo cual, se realizó de manera independiente la evaluación de causalidad para cada fármaco, obteniéndose en total **73 sospechas de reacciones adversas** a mencionados medicamentos, de las cuales 50 fueron catalogadas como probables, 20 como posibles y **tres (03) definidas**.

Es importante resaltar que, varias Agencias Reguladoras de Medicamentos, entre ellas la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la DIGEMID y el CRI-EsSalud, advirtieron los riesgos de arritmias en pacientes que consumen tanto azitromicina como hidroxiclороquina, sugiriendo un **monitoreo intensivo cardiológico** en caso se requiera su uso.

### **Trastornos Hepáticos**

Se han identificado **45 casos** de pacientes con trastornos hepáticos siendo **39 casos de pacientes con hipertransaminasemia y seis (6) con TGP elevada**. A partir de los 45 casos, se describieron 59 sospechas de reacciones adversas a los tratamientos farmacológicos empleados en tratamiento de COVID-19, siendo la hidroxiclороquina el fármaco más sospechoso, seguido de la asociación ivermectina y azitromicina. Hubo dos casos elevación de transaminasemia en los que Tocilizumab fue considerado como principal sospechoso.

En relación a las características de los pacientes, el rango de edad de los pacientes fue de 3 a 78 años y el 27% de los pacientes fueron adultos mayores. El 80% de los pacientes presentaba como antecedente alguna hepatopatía (hepatitis, aumento de transaminasas) previo al tratamiento con estos medicamentos. Con respecto al desenlace de estos casos, se tiene conocimiento únicamente del 80% de pacientes y de estos, aproximadamente el 5% falleció y el 72% de los casos al suspenderse el uso de estos medicamentos, los valores laboratoriales volvían a sus niveles basales.

Es importante tener en cuenta que, en la literatura científica se han descrito alteraciones hepáticas, específicamente aumento de transaminasas en la fase 2 de la COVID-19. Además, medicamentos como la ceftriaxona y losartan, considerados en este seguimiento como sospechosos o que podrían incrementar el riesgo de estos problemas de seguridad, tienen fichas técnicas que describen el riesgo de trastornos hepáticos (alteración de las transaminasas, hepatitis y fallo hepático).

## Trastornos gastrointestinales

Se reportaron 15 casos de **diarrea** correspondiente a 16 SRAM, siendo el principal medicamento sospechoso la **azitromicina**, en el 80% de los pacientes al suspender el tratamiento, la diarrea cede. En un caso, la diarrea fue considerada una SRAM grave porque prolongó la estancia hospitalaria del paciente, pese a que COVID-19 había remitido, según la historia clínica electrónica revisada.

Adicionalmente, cuatro (04) pacientes con **dolor abdominal moderado**, tres de ellos relacionados al consumo de azitromicina y un paciente de 69 años al que se le administró la combinación farmacológica de azitromicina e ivermectina. Este caso fue valorado como un error de medicación porque el paciente recibió azitromicina por 7 días. Finalmente, se evidenció **un (01) caso de náuseas** y otro **(01) de epigastralgia**, en ambos pacientes el medicamento principal sospechoso fue la azitromicina y fueron catalogados como **errores de medicación por uso prolongado ambulatorio** de dicho producto farmacéutico antes de la atención en la institución, además al suspender el tratamiento, ambos síntomas cedieron.

## Trastornos vasculares

Se identificó un caso de **hipertensión** y uno de **hipotensión**. En el primer caso el fármaco sospechoso fue la metilprednisolona posiblemente debido a un error de medicación (dosis alta del producto), además el paciente tenía como antecedente hipertensión arterial. Para el caso de hipotensión el fármaco sospechoso fue hidroxiclороquina y fue catalogado como grave por exacerbar la condición clínica (COVID-19) del paciente de 37 años, el que llegó a presentar shock cardiogénico.

## Otros trastornos

Se ha observado un paciente que presentó 54 años sin antecedentes hematológicos que presentó **hematuria por trombocitopenia** al segundo día de tratamiento con linezolid 600 mg. Según la ficha técnica de este producto, la trombocitopenia es una RAM frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) de linezolid. Adicionalmente, cinco días antes al paciente se le administró una dosis única de Tocilizumab y al tener un tiempo de vida media prolongado de hasta 16 días, es posible que esté relacionado a esta RAM. Es importante resaltar que, la ficha técnica para este producto biológico señala como RAM poco frecuente la aparición de plaquetopenia, asimismo, VigiAccess (base de reacciones adversas del Upssala Monitoring Center de la OMS) registra en total 297 casos de plaquetopenia (no detalla su severidad) desde el lanzamiento de este producto a nivel mundial. De acuerdo a la evaluación de causalidad, podemos concluir que la plaquetopenia probablemente esté asociada a la administración de Linezolid y posiblemente a Tocilizumab. Esta sospecha de RAM ha sido catalogada como moderada, porque requirió tratamiento con vitamina K y ácido tranexámico.

Se ha observado un caso de un paciente con **dolor precordial** y otro con **angina de pecho**, ambos tienen como principal sospecha a la combinación farmacológica de hidroxiclороquina y azitromicina. También se identificó un **caso de equimosis** en una paciente de 88 años sospechosa de padecer COVID-19 con múltiples comorbilidades,

destacando fibrilación auricular, por lo que recibe dosis extendida de enoxaparina. Se sospecha que la equimosis fue producto de una exacerbación de la combinación de enoxaparina con metilprednisolona.

Finalmente, hubo un caso de paciente con **náuseas** posiblemente asociado a un error de medicación con el uso de azitromicina (lo consumió más de tres días ambulatoriamente), lo cual cede al suspenderse el tratamiento. Se ha identificado **un caso de mareo** en un paciente de 67 años posiblemente asociado a azitromicina. También se sospecha de tocilizumab, porque desde el lanzamiento del producto a nivel mundial hasta la fecha hay 295 casos reportados de mareos, según VigiAccess y también lo señala su ficha técnica.

## LIMITACIONES

Por la coyuntura de la pandemia, no es posible tener contacto directo con los pacientes afectados por una SRAM ni con los médicos tratantes con la finalidad de obtener mayor información para una mejor identificación y evaluación de causalidad de las SRAM.

A pesar que se ha realizado una vigilancia intensiva, es posible que no se hayan identificado más casos de trastornos cardiacos en los 1001 pacientes seguidos en el periodo 20 de abril a 7 de junio, esto debido a que, algunas historias clínicas electrónicas no cuentan con información del electrocardiograma (EKG), por lo que, en algunos casos no es posible saber los resultados del EKG antes, durante y después del tratamiento con una combinación farmacológica arritmogénica (hidroxicloroquina y azitromicina). Tampoco es posible verificar si se cumplió con realizar el adecuado monitoreo cardiológico. Asimismo, en algunas historias se observó que los profesionales señalaban no disponer de equipo para realizar EKG.

Finalmente, no ha sido posible tener acceso a los kárdex de enfermería para tener certeza de la exposición a los productos farmacéuticos y el tiempo de administración de los mismos.

## CONCLUSIONES:

- La implementación de farmacovigilancia intensiva en el HNERM nos ha permitido identificar probables problemas de seguridad en los pacientes expuestos a productos farmacéuticos (azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina y tocilizumab) que **carecen de suficiente evidencia científica contra COVID-19.**
- Durante el periodo 20 de abril al 07 de junio se han seguido en total 1001 pacientes con COVID-19 moderados y graves hospitalizados de los cuales el **10,4%** (104 pacientes) presentó al menos una sospecha de reacción adversa a alguno de los cuatro medicamentos señalados. De acuerdo a la severidad de las SRAM, la mayoría corresponden a moderadas (68%) y alrededor del **10% son graves.**
- Según la evaluación de causalidad realizada utilizando el algoritmo de Karsh y Lasagna modificado de Farmacovigilancia, **la azitromicina tiene una valoración de**

**probable** para la mayoría de problemas de seguridad encontrados en esta vigilancia intensiva.

- Es importante mencionar que, durante el periodo de tiempo del seguimiento la hidroxiclороquina y azitromicina fueron los medicamentos más utilizados a diferencia de ivermectina y tocilizumab, por lo que, el número de reportes es mayor para los mismos.
- Los problemas de seguridad más frecuentes fueron los **trastornos cardiacos (49,5%)** y los trastornos hepato biliares (33,2%).
- Se ha identificado **errores de medicación** a nivel ambulatorio y hospitalario, principalmente relacionados a las dosis de azitromicina e interacciones medicamentosas que podrían poner en riesgo la condición clínica de los pacientes.
- Finalmente, se resalta que la misma infección viral y la condición clínica del paciente (Ej. desequilibrios electrolíticos, estado inflamatorio, enfermedades de fondo) concurrentes pueden ser responsables de exacerbar los efectos adversos a estos medicamentos.

#### **RECOMENDACIONES (basadas principalmente en la ficha técnica):**

##### **a) Azitromicina / Hidroxiclороquina**

- Evitar su uso **concomitante por ser fármacos arritmogénicos**, especialmente en pacientes con factores de riesgos para esta patología debido a que existe riesgo de desarrollar arritmias ventriculares complejas como Torsades de pointes.
- En el caso el paciente presente **un mínimo cambio en el resultado de EKG** es suficiente para suspender el uso del medicamento. Esto debido a que se ha observado que en algunos casos a pesar de la existencia de diferencias en el resultado de EKG corregido basal y el de control (posterior a tres días), el prescriptor continuaba las dosis de hidroxiclороquina hasta finalizar el tratamiento de 7 a 10 días.
- No se recomiendan **altas dosis de hidroxiclороquina**, debido a que el riesgo de prolongación de intervalo QT es dosis-dependiente.
- Se desaconseja el uso concomitante de hidroxiclороquina con fármacos inhibidores de CYP2D6 como clorfenamina, ranitidina, metoclopramida, amiodarona, entre otros, por riesgo de toxicidad.
- Los macrólidos, como la azitromicina, pueden **augmentar los niveles séricos de ivermectina** por el transportador de eflujo de glicoproteína P (MDR1), lo que podría conllevar a mayor riesgo de reacciones adversas por ivermectina.
- El uso de **azitromicina debería limitarse** a pacientes COVID-19 en quienes se sospeche y/o se confirme la **co-infección bacteriana**.
- **Evitar los errores de medicación con respecto al uso de la azitromicina** que podría conllevar a la resistencia bacteriana. Es importante recordar que, la característica farmacocinética de prolongado tiempo de vida media de este

producto farmacéutico permite que sea administrado una vez al día por periodos cortos.

**b) Tocilizumab**

- De utilizarse, debe considerarse la vigilancia hasta dos semanas posteriores a la dosis de tocilizumab inicial debido a su prolongado tiempo de vida media (16 días).
- No se recomienda el uso de este producto biológico en pacientes con antecedentes de TBC, con insuficiencia hepática o enfermedad hepática activa.
- No se recomienda la combinación farmacológica tocilizumab + hidroxicloroquina por el riesgo de infecciones oportunistas.

**c)** Los prescriptores responsables de la atención de los pacientes por COVID-19 deben considerar el **monitoreo de las posibles reacciones adversas a medicamentos** utilizados como parte del tratamiento farmacológico como parte de su actividad asistencial.

**d)** Al identificar alguna sospecha de reacción adversa a los tratamientos farmacológicos considerados para COVID-19 deben ser reportados obligatoriamente a través del “Formato de Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos” disponible en:

<http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/2 Formato de Notific SRAM.pdf>

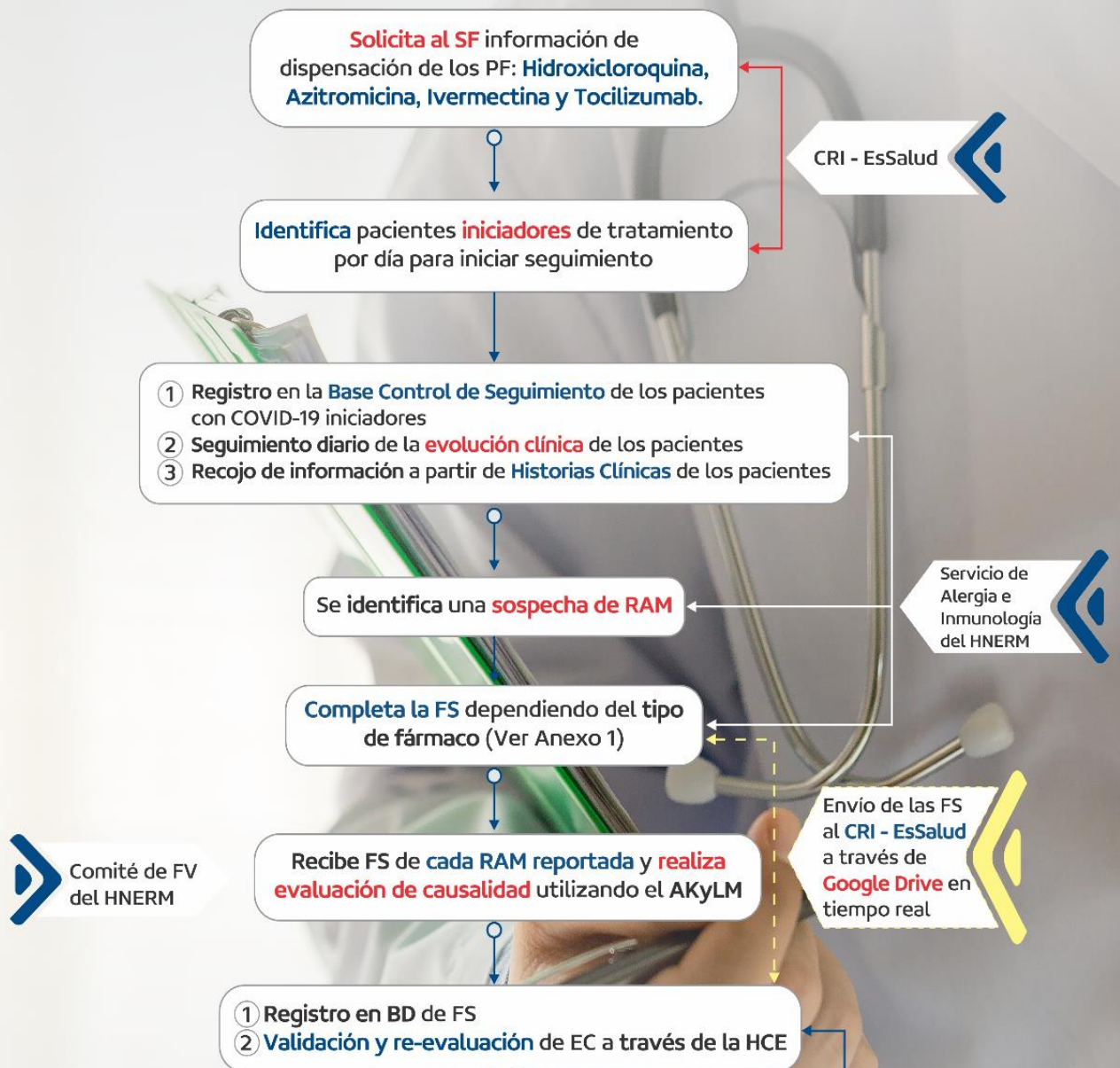
**e)** Es importante que los profesionales de la salud al momento de notificar las RAMs considere los siguientes datos como importantes:

- a) Edad y sexo del paciente
- b) Nombre del medicamento, dosis, duración, frecuencia. Para productos biológicos debe incluirse el lote y nombre de marca del producto.
- c) Antecedentes clínicos del paciente
- d) Descripción de la RAM la que debe incluir la fecha de aparición, finalización, desenlace y acciones que se tomaron para minimizar el riesgo.

## ANEXO N° 1

# COVID-19

## Farmacovigilancia intensiva a tratamiento farmacológico de COVID-19 en pacientes hospitalizados





## ANEXO N° 2 “Base Control de Seguimiento”



ANEXO N° 3  
FICHAS DE SEGUIMIENTO

FICHA DE SEGUIMIENTO HOSPITALARIO PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19 / HCQ y AZITROMICINA						
Fecha de Ingreso			Número telefónico			
Fecha de inicio de seguimiento			Registrador	Hospital		
FECHA DE ALTA						
I) DATOS DEL PACIENTE			II) ANTECEDENTES CLÍNICOS RELEVANTES (Marcar con x)			
1. Nombre			Diabetes		I. Hepática	
2. N° DNI			HTA		I. Renal	
3. Sexo	F	M	Asma		Neoplasia	
*En caso sea del sexo F, es paciente Gestante?	SI	No	Obesidad		TBC	
4. Edad			I. Cardíaca		Retinopatías	
5. Clasificación Clínica de COVID-19	Moderado	Severo	Otros Antecedentes clínico relevantes			
6. Historia de Alergias o Reacciones previas a la Hidroxicloroquina, cloroquina o azitromicina.						
III) DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO						
Marcar el esquema terapéutico	Medicamento (marcar con X)		Dosis	Duración	Fecha inicio	Fecha final
		Cloroquina fosfato				
		Hidroxicloroquina				
		Hidroxicloroquina Azitromicina				
Medicamentos concomitantes						
IV) SEGUIMIENTO CLÍNICO						
Parámetros vitales	Basales Fecha:	Control 1 Fecha:	Control 2 Fecha:	Control 3 Fecha:	Control 4 Fecha:	Control 5 Fecha:
Frecuencia Respiratoria						
Frecuencia Cardíaca						
Temperatura						
Presión Arterial						
ECG de 12 derivadas						
Ecocardiografía						
Hemograma						
Leucocitos						
Linfocitos						
Neutrófilos						
Plaquetas						
Hemoglobina						

Función renal						
Creatinina Sérica						
Gasto urinario en 24 horas						
Urea sérica						
ácido úrico sérico						
Función hepática						
TGO / TGP						
bilirrubina directa						
bilirrubina indirecta						
fosfatasa alcalina						
Electrolitos y otros en sangre						
Sodio						
Potasio						
Magnesio						
Calcio						
Glucosa						
Perfil de coagulación						
tiempo de protrombina (TP)						
Dímero D						
Enzimas Cardíacas / Parámetros inflamatorios						
Troponina I (TnI)						
Troponina T (TnT)						
Creatinina cinasa (CK)						
Ferritina						
Proteína C reactiva						
Órganos / Sistemas (signos y síntomas)						
Estado neurológico						
Estado neumológico						
Piel y Mucosas						
Otros						
V) REACCIONES ADVERSAS						
Tipo de Reacción (marcar con una X)	Severidad	Descripción	Acción tomada	Desenlace		
Prolongación de QT						
Bradicardia						
Otras arritmias						
Elevación de Transaminasas						
Rx. De hipersensibilidad						
Otras						

## FICHA DE SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO DE COVID-19 / IVERMECTINA

FECHA DE REGISTRO		REGISTRADOR		HOSPITAL	
<b>I) DATOS DEL PACIENTE</b>			<b>II) ANTECEDENTES CLÍNICOS RELEVANTES (Marcar con x)</b>		
NOMBRE			Diabetes		I. Hepática
DNI			HTA		I. Renal
SEXO	F	M	Asma		Problemas oftálmicos
EDAD			Obesidad		Tuberculosis
TELEFONO			I. Cardiaca		Parasitosis
GESTANTE	SI	NO	Trimestre Gestacional		Alergia o Reacciones de Hipersensibilidad
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS DE COVID-19			CLASIFICACIÓN CLINICA DE COVID-19	MODERADO	SEVERO
					FECHA DE ALTA
<b>III) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON IVERMECTINA</b>					
Sobre el tratamiento con ivermectina. Marcar	Comienza tratamiento en hospitalización con ivermectina	Se inicia ivermectina como complemento de un tratamiento previo	Paciente inició tratamiento ambulatoriamente	Si, es continuación del tratamiento con otro fármaco. Describir el esquema farmacoterapéutico previo (incluir fechas)	
Vía de administración	Dosis	Frecuencia	Fecha de inicio	Fecha Final	¿Preparado galénico?
Medicamentos concomitantes					
<b>IV) SEGUIMIENTO CLÍNICO</b>					
Parámetros vitales	Valores Basales Fecha:	Control 1 Fecha:	Control 2 Fecha:	Control 3 Fecha:	Control 4 Fecha:
Frecuencia Respiratoria					
Frecuencia Cardiaca					
Temperatura					
Presión Arterial					
<b>Hemograma</b>					
Leucocitos					
Linfocitos					
Neutrófilos					
Plaquetas					
Hemoglobina					

Función hepática					
TGO / TGP					
bilirrubina directa					
bilirrubina indirecta					
fosfatasa alcalina					
Parámetros inflamatorios y de coagulación					
Proteína C reactiva					
Ferritina					
Dímero D					
Tiempo de protrombina					
Órganos / Sistemas (signos y síntomas)					
Estado neurológico					
Estado neumológico					
Piel y Mucosas					
Otros					
V) REACCIONES ADVERSAS					
Tipo de Reacción (Marcar con X)	Severidad	Descripción		Acción tomada	Desenlace
Problemas gastrointestinales					
Problemas neurológicos y/o psiquiátricos					
Problemas oftalmológicos					
Reacciones de hipersensibilidad					
Hipotensión					

FICHA DE SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO DE COVID-19 / TOCILIZUMAB							
FECHA DE REGISTRO		REGISTRADOR			HOSPITAL		
I) DATOS DEL PACIENTE				II) ANTECEDENTES CLÍNICOS RELEVANTES (Marcar con x)			
NOMBRE				Diabetes		I. Hepática	
DNI				HTA		I. Renal	
SEXO	F	M		Asma		Artritis Reumatoide	
EDAD				Obesidad		Hepatitis B o C	
TELEFONO				I. Cardíaca		Perforación intestinal / diverticulitis	
GESTANTE	SI	NO	Trimestre Gestacional	Alergia o Reacciones de Hipersensibilidad		TBC	
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS DE COVID-19				CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE COVID-19	MODERADO	SEVERO	FECHA DE ALTA
III) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON TOCILIZUMAB							
Sobre el tratamiento con tocilizumab. Marcar	Comienza tratamiento en hospitalización con tocilizumab		Se inicia tocilizumab como complemento de un tratamiento previo	Si, es continuación del tratamiento con otro fármaco. Describir el esquema farmacoterapéutico previo (incluir fechas)			
Marcar el esquema terapéutico	Dosis		Frecuencia	Lote	Fecha inicio	Fecha final	Tiempo de administración (min)
		600 mg, si $\geq$ 75 kg	IV Dosis única				
		400 mg, si < 75 kg					
	Otra dosis						
Medicamentos concomitantes							
IV) SEGUIMIENTO CLÍNICO							
Parámetros vitales	Basales Fecha:	Control 1 Fecha:	Control 2 Fecha:	Control 3 Fecha:	Control 4 Fecha:	Control 5 Fecha:	
Frecuencia Respiratoria							
Frecuencia Cardíaca							
Temperatura							
Presión Arterial							



Hemograma						
Leucocitos						
Linfocitos						
Neutrófilos						
Plaquetas						
Hemoglobina						
Función hepática						
TGO / TGP						
bilirrubina directa						
bilirrubina indirecta						
fosfatasa alcalina						
Proteínas						
Otros parámetros						
Colesterol total						
LDL-colesterol						
HDL-colesterol						
Triglicéridos						
Glucosa						
Parámetros inflamatorios y de coagulación						
IL-6						
Proteína C reactiva						
Ferritina						
Dímero D						
Tiempo de protrombina						
Órganos / Sistemas (signos y síntomas)						
Estado neurológico						
Estado neumológico						
Piel y Mucosas						
Otros						
V) REACCIONES ADVERSAS						
Tipo de Reacción (Marcar con X)	Severidad	Descripción	Acción tomada	Desenlace		
Reacción Infusional (dentro de 24 horas de infusión)						
Infección (reactivación de hepatitis B, TBC, entre otras)						
Anormalidades Laboratoriales						
Perforación intestinal						
Otras						