

Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina

Tatiana Orjuela-Rodríguez,¹ Robin Rojas-Cortés,² Verónica Vergara,³ Francisca Aldunate,³ Giset Jiménez,⁴ Ismary Alfonso Orta,⁴ Kelly Serrano,⁵ Giovanna Jiménez,⁵ Diana Marcela Gil González,⁶ Diego Gutiérrez,⁶ Francisco Bosco Cortez,⁷ José David González,⁷ Analía Porrás² y José Luis Castro²

Forma de citar

Orjuela-Rodríguez T, Rojas-Cortés R, Vergara V, Aldunate F, Jiménez G, Orta IA, et al. Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e178. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.178>

RESUMEN

Objetivo. Caracterizar y describir las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de un grupo de medicamentos que se utilizaron en Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, México y Perú para tratar o prevenir la enfermedad por el coronavirus (COVID-19, por su sigla en inglés) entre el 1 de marzo y el 31 de agosto del 2020.

Métodos. Se elaboró una lista de los 13 medicamentos utilizados para tratar o prevenir la COVID-19, según fuentes oficiales y no oficiales. Desde las bases de datos de los programas nacionales de farmacovigilancia de los países participantes, se recopilaron las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a estos medicamentos recibidas en el período comprendido entre el 1 de marzo y 31 de agosto de año 2020.

Resultados. Se recibieron 3 490 notificaciones de sospechas de reacciones adversas desde los programas de farmacovigilancia de Perú (n = 3 037), Cuba (n = 270), Colombia (n = 108), Chile (n = 72) y El Salvador (n = 3). Los medicamentos con mayor número de notificaciones de reacciones adversas fueron la azitromicina, la ivermectina y la hidroxiclороquina. La diarrea fue el evento más frecuente (15,0%). Del total de las sospechas de reacciones adversas, 11,9% fueron notificadas como graves. La más frecuente fue la prolongación del intervalo QT posterior al uso de hidroxiclороquina. De estas sospechas de reacciones adversas graves, 54,5% ocurrieron en personas mayores de 65 años.

Conclusión. Si bien no es posible establecer una relación causal a partir de la evaluación de informes espontáneos, el presente estudio confirma la presencia de reacciones adversas, algunas graves, con medicamentos que se utilizaron para tratar o prevenir la COVID-19.

Palabras clave

Farmacovigilancia; infecciones por coronavirus; evaluación de medicamentos; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; utilización de medicamentos; seguridad del paciente; antiinfecciosos.

¹ Consultora independiente, Bogotá, Colombia.

² Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., Estados Unidos de América. ✉ Robin Rojas-Cortés, rojasedg@paho.org

³ Instituto de Salud Pública, Santiago, Chile.

⁴ Centro Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, La Habana, Cuba.

⁵ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, Lima, Perú.

⁶ Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Bogotá, Colombia.

⁷ Dirección Nacional de Medicamentos, Santa Tecla, El Salvador.

La emergencia sanitaria por la que atraviesan los países del mundo desde el año 2020, como consecuencia de la pandemia por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) evidenció la importancia de la farmacovigilancia en la salud pública, dado el amplio uso de terapias nuevas o antiguas, pero con escasa evidencia científica, en esta nueva indicación.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son problemas de salud con implicaciones clínicas y socioeconómicas (1); los medicamentos y otros productos utilizados para hacer frente esta emergencia sanitaria no fueron la excepción. Una revisión realizada por Escalante-Saavedra et al. (2) en agosto del 2020 señaló que los medicamentos involucrados con mayor frecuencia en los protocolos latinoamericanos iniciales fueron hidroxiquina, lopinavir/ritonavir y remdesivir. Según estos autores, la evidencia clínica disponible en ensayos clínicos y observacionales a esa fecha ya mostraba eventos cardíacos preocupantes para el caso de la hidroxiquina y la cloroquina. En concordancia, Melo et al. (3) analizaron las notificaciones espontáneas recibidas por el Sistema Brasileño de Farmacovigilancia en 17 estados de ese país, entre marzo y agosto del año 2020, para los medicamentos hidroxiquina, azitromicina y cloroquina usados para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus del 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) y encontraron que los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron también alteraciones cardíacas (38,8%). Estos eventos encontrados plantean retos para los sistemas de salud de los diferentes países de América Latina, puesto que pueden alargar la estancia hospitalaria de un paciente con diagnóstico de COVID-19 y potenciar el riesgo de un posible colapso de la capacidad sanitaria. Las autoridades reguladoras nacionales (ARN) de medicamentos requieren herramientas e información independiente que les facilite la toma de decisiones para la emisión de recomendaciones en el tratamiento o profilaxis de la COVID-19, y así disminuir al máximo los riesgos a los que se expone la población. Sin embargo, los datos referentes a notificaciones de sospechas de RAM en los países de América Latina son particularmente limitados (4-6). Por esta razón, el presente estudio caracteriza las notificaciones de sospechas de RAM en siete países de América Latina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo es un estudio observacional descriptivo de las sospechas de RAM notificadas a los programas nacionales de farmacovigilancia de Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, México y Perú entre el 1 de marzo y el 31 de agosto del año 2020.

Selección de medicamentos y otros productos

Se identificaron los tratamientos utilizados en la COVID-19 a partir de las siguientes fuentes oficiales y no oficiales:

- Recomendaciones de las autoridades sanitarias, guías de manejo de las sociedades científicas y otras fuentes, como prensa, de los países participantes (7-16).
- Documento *Actualización continua de las terapias potenciales para COVID-19: resumen de revisiones sistemáticas rápidas. Revisión rápida* (17) publicado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el 8 de septiembre del 2020.

- Recomendaciones de dos agencias sanitarias de referencia: la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) (18) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) (19). Esta revisión se realizó teniendo en cuenta la influencia que pueden tener las directrices impartidas por estas dos agencias sobre las decisiones de incorporación en América Latina.

Posteriormente, se construyó un sistema de puntuación para evaluar la importancia de cada producto en el contexto de los países participantes y, de esta manera, llegar a una lista priorizada de medicamentos. Los criterios utilizados de mayor a menor ponderación fueron los siguientes:

- Recomendaciones de las ARN de los países participantes.
- El documento de la OPS antes mencionado (17).
- Recomendaciones de la FDA y la EMA.
- Recomendaciones de los puntos focales de los programas de farmacovigilancia de los países participantes.

Se seleccionaron aquellos medicamentos con la mayor puntuación (cuadro 1). Cualquier fuera la puntuación final, se incluyeron también los medicamentos que, de acuerdo con lo manifestado expresamente por los países tras la puntuación, fueron considerados estratégicos para un país particular con base en los criterios de alta frecuencia de uso o potencial riesgo para la población.

Búsqueda de datos

Se obtuvieron las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM de los programas nacionales de farmacovigilancia de los países participantes recibidas en el período de estudio.

Criterios de inclusión

Las notificaciones de RAM seleccionadas deben cumplir con las siguientes características:

- Pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19, o con indicación del medicamento para la COVID-19 o con los términos relacionados.
- Medicamentos y productos incluidos en el cuadro 1.

Criterios de exclusión

Se excluyeron las notificaciones con cualquiera de las siguientes características:

- Ser provenientes de estudios clínicos.
- Contar con información incompleta en las variables descripción de la RAM, gravedad, causalidad o desenlace.
- Descripción de la RAM como consecuencia del uso del medicamento que, según el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA, por su sigla en inglés), pueden ser indicaciones no aprobadas por las ARN, error de medicación o de administración.

Recopilación de datos

Los datos se extrajeron de las bases de datos de los programas nacionales de farmacovigilancia de los países participantes en

CUADRO 1. Matriz para determinar los medicamentos y productos objeto de búsqueda de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos en Colombia, Chile, Perú, Costa Rica, Cuba y El Salvador ente el 1 de marzo y el 31 de agosto del 2020

Listado inicial de medicamentos	Recomendaciones de ARN de países participantes y otros	Revisión de OPS	Recomendaciones EMA/FDA	Colombia	Chile	México	Perú	Costa Rica	Cuba	El Salvador	Puntuación final
Hidroxicloroquina	14	2	2	1	1	1	1	1	0	1	24
Lopinavir/ritonavir	12	2	2	1	1	1	1	1	1	0	22
Cloroquina	12	2	2	1	1	1	0	1	1	0	21
Azitromicina	10	2	1	1	1	1	1	1	1	0	19
Tocilizumab	10	2	0	1	1	1	1	1	0	0	17
Dexametasona	8	2	2	1	1	0	1	1	0	0	16
Metilprednisolona	6	2	1	1	1	1	1	1	1	0	15
Interferón beta-1a, 1b, alfa	6	2	0	1	1	1	1	0	1	0	13
Ivermectina	4	2	1	1	1	1	1	1	0	1	13
Remdesivir	4	2	2	1	1	0	0	0	0	0	10
Prednisolona	2	2	1	1	1	1	0	1	0	0	9
Enoxaparina	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9
Favipiravir	2	2	0	1	1	0	0	1	0	0	7

Fuente: elaboración propia a partir de los datos provenientes de los siete países interesados en participar de este estudio. ARN, autoridades regulatorias nacionales; OPS, Organización Panamericana de la Salud; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

una planilla de Microsoft Excel 365®. Se tomaron las variables relacionadas con las características del notificador (tipo de notificador primario), del paciente (sexo, edad y diagnóstico), de los medicamentos sospechosos (denominación común internacional, indicación, dosis diaria y vía de administración) y de la sospecha de RAM (fecha de notificación, descripción, gravedad, causalidad y desenlace). La descripción de la RAM se clasificó según la terminología del MedDRA versión 22.0 y se presentó por sistema-órgano-clase (SOC). La causalidad de la RAM se clasificó de acuerdo con las categorías descritas por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés) como “Definitiva”, “Posible”, “Probable”, “Improbable”, “Condicional/No clasificada” y “No evaluable/Inclasificable”. Por último, el desenlace de la RAM se clasificó como “Recuperado”, “Recuperado con secuelas”, “No recuperado”, “Desconocido” o “Mortal”, de acuerdo con las buenas prácticas de farmacovigilancia de la OPS (5).

Análisis de datos

Se armonizaron las variables de estudio, sobre todo las relacionadas con el medicamento sospechoso y la RAM. Se verificó también la existencia de notificaciones duplicadas con base en las características como la edad, el sexo, la fecha de la notificación, la fecha de la RAM, el nombre del medicamento sospechoso y la descripción de la reacción.

El análisis descriptivo se realizó en dos etapas. En primer lugar, se hizo una descripción univariada de las variables categóricas; para ello, se calculó la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para el sexo, el medicamento sospechoso, la descripción de la RAM, el SOC, la gravedad, la causalidad y el desenlace. Para las variables cuantitativas como la edad, se calcularon medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar).

En la segunda etapa, se realizó una descripción bivariada, en la que se relacionó solo “edad” versus “gravedad de la RAM” con el coeficiente de correlación biserial puntual de Pearson;

luego, se comparó la media de la edad entre los grupos de gravedad mediante una prueba de t de Student. Se tuvo en cuenta la evidencia existente sobre la relación entre la edad y la gravedad en la ocurrencia de la RAM, puesto que el perfil farmacocinético de los medicamentos se modifica en individuos de edad avanzada (20,21).

Aspectos éticos

Los comités de revisión ética de las siguientes instituciones evaluaron el protocolo de estudio (en todos los casos se obtuvo la exención):

- Organización Panamericana de la Salud.
- Instituto de Salud Pública de Chile.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú.
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba.
- Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador.

México y Costa Rica no obtuvieron retroalimentación de sus respectivos comités a tiempo para esta publicación, por lo cual se retiraron de este estudio.

RESULTADOS

Notificaciones, notificadores y características de los pacientes

Se recibieron 3 490 notificaciones de sospechas de RAM provenientes de los programas nacionales de farmacovigilancia de Colombia, Chile, Cuba, El Salvador y Perú, posteriores al uso de medicamentos y otros productos para el manejo de la COVID-19 en el período de estudio.

En el cuadro 2 se presenta la desagregación de informes por notificador, país participante, sexo del paciente y grupo etario. Los profesionales de enfermería fueron quienes enviaron más notificaciones (43,8%), mientras que la menor proporción de notificaciones provino de profesionales médicos (10,4%). El país con mayor número de notificaciones recibidas fue Perú (87,0%). Las sospechas de RAM en pacientes mujeres correspondieron a 54,5%. El grupo de edad que presentó mayor frecuencia de notificación fue el de 27 a 59 años (60,1%).

Medicamentos asociados a RAM

Los grupos farmacológicos más informados fueron: antibióticos macrólidos (36,7%), avermectinas (36,2%) y aminoquinolonas (12,1%) (cuadro 3). Entre los fármacos asociados a la RAM, se encontró que la azitromicina y la ivermectina fueron los medicamentos con mayor número de notificaciones (aproximadamente 36% en ambos casos), seguidas de la hidroxiclороquina (11,3%). Las sospechas de RAM posteriores a la administración de cloroquina, tocilizumab, enoxaparina, metilprednisolona y remdesivir correspondieron a menos de 1% del total de las notificaciones analizadas para cada uno de los medicamentos señalados.

Sospechas de reacciones adversas, causalidad y desenlace

Del total de las sospechas de RAM notificadas, se evidenció que la diarrea fue el evento más frecuente (15,0%) seguido de dolor de cabeza (10,6%) y de dolor abdominal (9,6%) (cuadro 4). La ivermectina fue el medicamento con la mayor cantidad de notificaciones de diarrea (49,7%). En la figura 1 presenta la distribución de eventos por medicamento y por SOC afectado.

La mayoría de las sospechas de RAM según la causalidad se catalogaron como probables (77,7%) y posibles (12,9%). Se tipificaron como definitivas 121 sospechas de RAM: 44 casos de pirexia, 31 de dolor de cabeza, 8 de diarrea y 5 de prolongación del intervalo QT (este último luego de la administración de hidroxiclороquina y azitromicina) (cuadro 4).

Respecto al desenlace de las RAM, 90,3% se notificaron con estado recuperado; 7,4% con estado desconocido; y 1,6% como no recuperado. Estos últimos se asociaron, en su mayoría, con los eventos dolor de cabeza, prolongación del intervalo QT y taquicardia por el uso de hidroxiclороquina y azitromicina. Las RAM notificadas con desenlace mortal fueron posteriores al uso del tocilizumab, lopinavir/ritonavir, azitromicina y cloroquina. Es importante señalar que esta clasificación es propia del notificador y no necesariamente implica causalidad.

Gravedad de las RAM notificadas

Del total de las RAM, 11,9% se catalogaron como graves; de estas, las más frecuentes fueron: prolongación del intervalo QT (30,6%) (posterior al uso de hidroxiclороquina [n: 60], azitromicina [n: 43], cloroquina [n: 12] y lopinavir/ritonavir [n: 10]); enzimas hepáticas aumentadas (21,2%) y bradicardia (1,1%). Esta última se asocia con el uso de hidroxiclороquina, azitromicina, cloroquina, ivermectina y lopinavir/ritonavir (figura 2).

De las sospechas de RAM graves, 54,5% ocurrieron en personas mayores de 65 años, y 42,2% en adultos de 27 a 59 años; por otra parte, 71,3% ocurrieron en hombres.

CUADRO 2. Características de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos según el tipo de notificador, el país participante, el sexo y el grupo de edad entre el 1 de marzo y el 31 de agosto del 2020 (N = 3 490)

	Número de notificaciones	Porcentaje (%)
Tipo de notificante		
Enfermería	1 529	43,8
Farmacéutico	910	26,1
Otro profesional de la salud	684	19,6
Personal médico	364	10,4
Desconocido	3	0,1
País participante		
Perú	3 037	87,0
Cuba	270	7,7
Colombia	109	3,1
Chile	72	2,1
El Salvador	3	0,1
Sexo		
Femenino	1 903	54,5
Masculino	1 535	44,0
Desconocido	52	1,5
Grupo etario		
Adultez (27-59 años)	2 097	60,1
Persona mayor (60 años o más)	729	20,9
Juventud (19-26 años)	428	12,3
Adolescencia (12-18 años)	187	5,4
Infancia (6-11 años)	27	0,8
Desconocido	17	0,5
Primera infancia (0-5 años)	5	0,1

Fuente: elaboración propia a partir de los datos consolidados provenientes de las bases de datos nacionales de farmacovigilancia de los cinco países que aportaron información.

Al analizar la tasa de sospechas de RAM graves por país participante, se encuentra que Chile tiene la proporción mayor por cada millón de habitantes (3 RAM graves de 4 RAM totales por millón de habitantes; 75,0%), seguido de Colombia, que notificó 1 RAM grave (50%) de 2 RAM totales por cada millón de habitantes y Perú, que notificó 9 RAM graves (9,8%) de 92 RAM totales por cada millón de habitantes. Cuba y El Salvador no informaron RAM graves.

Relación entre la edad promedio con la gravedad de la sospecha de RAM

Se encontró una asociación positiva débil (coeficiente: 0,2049) entre la edad y la gravedad de RAM ($P < 0,001$). Al comparar la edad promedio entre las RAM graves y las no graves mediante la prueba t de Student, se obtuvieron diferencias significativas ($P < 0,001$; intervalo de confianza del 95%), lo que supone que, en esta muestra de la población que recibió los medicamentos estudiados, a mayor edad existiría una mayor posibilidad de ocurrencia de RAM graves.

DISCUSIÓN

Las sospechas de RAM notificadas luego del uso de tratamientos para la COVID-19 en cinco países de América Latina,

durante el período de estudio, se relacionan principalmente con trastornos del sistema gastrointestinal, nervioso y cardíaco. Este hallazgo es similar al encontrado por Sun et al. (22) en un hospital de Changsha en China, donde la mayoría de las RAM se asociaban con el sistema gastrointestinal.

En el presente estudio, el evento “diarrea” se asocia, la mayoría de las veces, a la administración de la ivermectina. Según los datos de seguridad notificados para este medicamento en el sistema UpToDate®, la diarrea tiene una incidencia de 2% (24) y, según el UMC, la diarrea es la RAM más frecuente como evento gastrointestinal para la ivermectina (52,6%) (25). Debe tenerse en cuenta que las frecuencias de notificación pueden tener un solapamiento con la diarrea como signo de desarrollo de la enfermedad (26, 27).

La RAM “prolongación del intervalo QT”, que corresponde al evento grave con mayor número de notificaciones en este estudio, se presentó sobre todo posterior al uso de hidroxyclo-roquina y azitromicina; la asociación entre este evento adverso y estos dos fármacos (y su combinación) está ampliamente descrita en la bibliografía. Este resultado concuerda con el obtenido en otros estudios similares en pacientes con COVID-19 (3, 28,29).

Un análisis retrospectivo de 217 pacientes con COVID-19 ingresados en el Primer Hospital de Changsha en China entre el 17 de enero y el 29 de febrero del 2020 encontró que, tanto para la hidroxyclo-roquina como para la azitromicina, la prolongación del intervalo QT tuvo una incidencia menor de 1% (18). No obstante, se la considera una RAM relevante y grave para ambos medicamentos y se advierte que su aparición puede asociarse al uso prolongado o a las dosis medias y altas del medicamento, para el caso de la hidroxyclo-roquina. En este estudio, 50% de las notificaciones de RAM con prolongación del intervalo QT correspondían a dosis diarias superiores a 400 mg de hidroxyclo-roquina. Asimismo, esta RAM se asocia al uso concomitante con otros medicamentos que pueden potenciar este evento. La combinación hidroxyclo-roquina más azitromicina se había sugerido inicialmente como tratamiento por algunos estudios no aleatorizados (30). Más tarde, un ensayo clínico aleatorizado notificó un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT entre los pacientes tratados con hidroxyclo-roquina sola e hidroxyclo-roquina más azitromicina en comparación con los que no recibieron ninguno de los dos (31). Asimismo, otros estudios observacionales sugerían evidencias en el mismo sentido (32). De allí que la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomendó, a finales del 2020, no usar hidroxyclo-roquina, con o sin azitromicina, para tratar o prevenir la COVID-19 (33).

El evento “enzimas hepáticas aumentadas” es la segunda RAM grave con más casos notificados en este estudio, resultado similar a la frecuencia encontrada en el ECA realizado por Cavalcanti et al. (31) sobre hidroxyclo-roquina y azitromicina, donde fue la segunda RAM más frecuente de su estudio. Al igual que con los trastornos gastrointestinales, los CDC indican que algunos pacientes diagnosticados con COVID-19 han tenido mayores niveles de enzimas hepáticas (34), lo que dificulta establecer relaciones causales entre los fármacos y la RAM. En el presente estudio, esta sospecha de RAM se presenta, la mayoría de las veces, luego del uso de azitromicina, seguido de la hidroxyclo-roquina. De acuerdo con la ficha técnica de la azitromicina (24) el aumento de las enzimas hepáticas es un efecto adverso poco frecuente (alrededor de 1 cada 1 000 personas). Sin embargo, un ECA (31) notificó una frecuencia de 2 casos

CUADRO 3. Características de las notificaciones, según grupos farmacológicos y medicamentos determinados, entre el 1 de marzo y el 31 de agosto del 2020 (N = 3 490)

	Número de notificaciones	Porcentaje (%)
Grupo farmacológico^a		
Macrólidos	1 280	36,7
Avermectinas	1 265	36,2
Aminoquinolonas	424	12,1
Antivirales	338	9,7
Glucocorticoides	148	4,2
Inhibidor interleucina 6	20	0,6
Heparinas de bajo peso molecular	15	0,4
Medicamentos priorizados		
Azitromicina	1 280	36,7
Ivermectina	1 265	36,2
Hidroxyclo-roquina	395	11,3
Interferón alfa-2b	237	6,8
Dexametasona	135	3,9
Lopinavir/ritonavir	100	2,9
Cloroquina	29	0,8
Tocilizumab	20	0,6
Enoxaparina	15	0,4
Metilprednisolona	13	0,4
Remdesivir	1	0

^aCódigo anatómico-terapéutico-químico (ATC, por sus siglas en inglés) nivel 4 del Sistema de Clasificación Anatómico-Terapéutico-Químico de la Organización Mundial de la Salud.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos consolidados provenientes de las bases de datos nacionales de farmacovigilancia de los cinco países que aportaron información.

en 50 pacientes que recibieron azitromicina como tratamiento para la COVID-19 (4%). Del mismo modo, este evento tiene una incidencia similar a la que se presenta con el uso de hidroxyclo-roquina (24). Algunos estudios realizados (22, 31) señalan, además, que el uso concomitante de la azitromicina e hidroxyclo-roquina puede asociarse al riesgo de aumentar los niveles de enzimas hepáticas en pacientes diagnosticados con COVID-19.

Las características en cuanto al sexo y la edad de la población con notificaciones de sospecha de RAM graves de este estudio son similares a las descritas en estudios semejantes (3, 22, 28), con mayor número de casos en hombres mayores de 60 años. Es sabido que la edad avanzada es un factor de riesgo para desarrollar RAM graves con las terapias utilizadas para la COVID-19 (30, 31). Dicho resultado concuerda con los de estudios similares (3). Además, la interacción entre el fármaco y el organismo cambia con la edad (20, 21). El predominio masculino es consistente con las observaciones de un mayor riesgo de COVID-19 en los hombres que en las mujeres, como señalan Zekarias et al. (35).

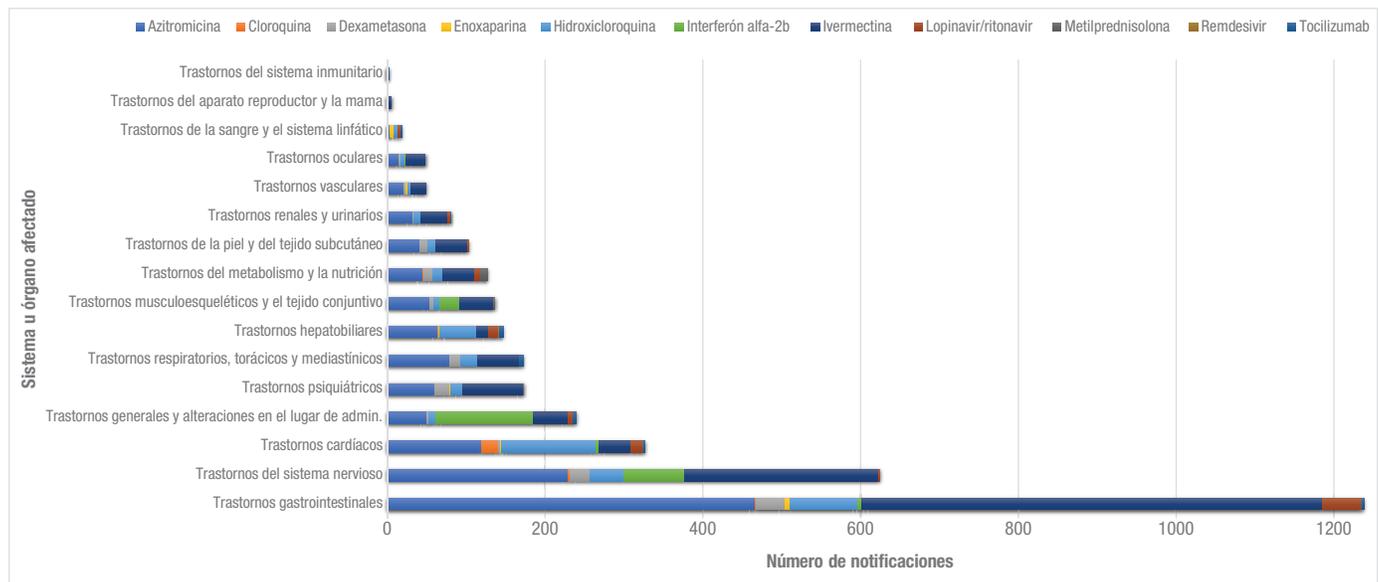
Este estudio muestra que 85,1% de las notificaciones de RAM se asociaban con el uso de antibióticos en pacientes con diagnóstico o sospecha de la COVID-19, a pesar de que no existían evidencias de eficacia para este uso específico. Hay información que señala casos de pacientes diagnosticados con COVID-19 en los que existe confirmación o elevada sospecha de coinfección o sobreinfección bacteriana y, en estas condiciones, el uso de antibióticos es inevitable. Sin embargo, según una revisión sistemática rápida realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano en el año 2021, la infección bacteriana es relativamente

CUADRO 4. Características de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos según su descripción, gravedad, causalidad y desenlace, del 1 de marzo al 31 de agosto del 2020 (N = 3 490)

Suspectas de RAM ^a	n	Azitromicina n (%)	Ivermectina n (%)	Hidroxiquina n (%)	Interferón alfa-2b n (%)	Dexametasona n (%)	Lopinavir/ritonavir n (%)	Cloroquina n (%)	Tocilizumab n (%)	Enoxaparina n (%)	Metilprednisolona n (%)	Remdesivir n (%)
Diarrea	523	177 (33,8)	260 (49,7)	33 (6,3)	-	11 (2,1)	36 (6,9)	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	-
Dolor de cabeza	369	129 (35)	125 (33,9)	29 (7,9)	67 (18,2)	16 (4,3)	-	3 (0,8)	-	-	-	-
Dolor abdominal	336	140 (41,7)	160 (47,6)	21 (6,3)	-	12 (3,6)	2 (0,6)	-	-	1 (0,3)	-	-
Mareo	168	67 (39,9)	86 (51,2)	10 (6)	1 (0,6)	4 (2,4)	-	-	-	-	-	-
Músculos	157	56 (35,7)	74 (47,1)	11 (7,0)	2 (1,3)	7 (4,5)	6 (3,8)	-	-	1 (0,6)	-	-
Pirexia	133	5 (3,8)	6 (4,5)	1 (0,8)	117 (88,0)	1 (0,8)	3 (2,3)	-	-	-	-	-
Espasmo muscular	130	54 (41,5)	42 (32,3)	8 (6,2)	21 (16,2)	5 (3,8)	-	-	-	-	-	-
Prolongación del intervalo QT	127	43 (33,9)	1 (0,8)	60 (47,2)	-	-	10 (7,9)	12 (9,4)	1 (0,8)	-	-	-
Taquicardia	116	46 (39,7)	38 (32,8)	25 (21,6)	1 (0,9)	3 (2,6)	1 (0,9)	2 (1,7)	-	-	-	-
Apetito disminuido	93	40 (43)	41 (44,1)	8 (8,6)	-	4 (4,3)	-	-	-	-	-	-
Enzimas hepáticas aumentadas	88	40 (45,5)	11 (12,5)	28 (31,8)	-	-	2 (2,3)	-	5 (5,7)	1 (1,1)	-	1 (1,1)
Vómito	85	32 (37,6)	32 (37,6)	9 (10,6)	3 (3,5)	2 (2,4)	6 (7,1)	-	-	1 (1,2)	-	-
Ansiedad	78	26 (33,3)	39 (50)	7 (9,0)	-	6 (7,7)	-	-	-	-	-	-
Anomalías en el análisis de orina	74	31 (41,9)	33 (44,6)	8 (10,8)	-	2 (2,7)	-	-	-	-	-	-
Fatiga	71	33 (46,5)	30 (42,3)	6 (8,5)	-	2 (2,8)	-	-	-	-	-	-
Exantema eritematoso	58	22 (37,9)	22 (37,9)	8 (13,8)	-	5 (8,6)	1 (1,7)	-	-	-	-	-
Alergias respiratorias	57	27 (47,4)	20 (35,1)	5 (8,8)	-	4 (7,0)	-	-	1 (1,8)	-	-	-
Dolor pleurítico	53	26 (49,1)	14 (26,4)	11 (20,8)	-	2 (3,8)	-	-	-	-	-	-
Dispepsia	52	21 (40,4)	20 (38,5)	8 (15,4)	-	3 (5,8)	-	-	-	-	-	-
Depresión	50	18 (36,0)	23 (46,0)	3 (6,0)	-	6 (12,0)	-	-	-	-	-	-
Otros ^b	672	247 (36,8)	188 (28)	96 (14,3)	25 (3,7)	40 (6)	33 (4,9)	10 (1,5)	12 (1,8)	9 (1,3)	12 (1,8)	-
Total	3 490	1 280 (36,7)	1 265 (36,2)	395 (11,3)	237 (6,8)	135 (3,9)	100 (2,9)	29 (0,8)	20 (0,6)	15 (0,4)	13 (0,4)	1 (0,03)
Gravedad												
No grave	3 070	1 127 (36,7)	1 248 (40,7)	239 (7,8)	237 (7,7)	133 (4,3)	62 (2)	7 (0,2)	4 (0,1)	6 (0,2)	7 (0,2)	-
Grave	415	153 (36,9)	17 (4,1)	151 (36,4)	-	2 (0,5)	38 (9,2)	22 (5,3)	16 (3,9)	9 (2,2)	6 (1,4)	1 (0,2)
Desconocido	5	-	-	5 (100,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Causalidad												
Probable	2 711	1 050 (38,7)	1 155 (42,6)	227 (8,4)	122 (4,5)	115 (4,2)	12 (0,4)	17 (0,6)	4 (0,1)	4 (0,1)	5 (0,2)	-
Posible	451	146 (32,4)	90 (20,0)	76 (16,9)	31 (6,9)	19 (4,2)	67 (14,9)	10 (2,2)	7 (1,6)	1 (0,2)	4 (0,9)	-
Definitiva	121	12 (9,9)	1 (0,8)	10 (8,3)	84 (69,4)	-	8 (6,6)	-	-	3 (2,5)	3 (2,5)	-
Improbable	93	39 (41,9)	12 (12,9)	32 (34,4)	-	-	2 (2,2)	-	2 (2,2)	6 (6,5)	-	-
Desconocida	59	14 (23,7)	1 (1,7)	28 (47,5)	-	1 (1,7)	10 (16,9)	-	4 (6,8)	-	1 (1,7)	-
Condicional o no clasificada	55	19 (34,5)	6 (10,9)	22 (40)	-	-	1 (1,8)	2 (3,6)	3 (5,5)	1 (1,8)	-	1 (1,8)
Desenlace												
Recuperado	3 154	1 147 (36,4)	1 219 (38,6)	300 (9,5)	237 (7,5)	120 (3,8)	76 (2,4)	28 (0,9)	2 (0,1)	12 (0,4)	12 (0,4)	1 (0)
Desconocido	260	116 (44,6)	33 (12,7)	73 (28,1)	-	10 (3,8)	16 (6,2)	-	10 (3,8)	2 (0,8)	-	-
No recuperado	56	13 (23,2)	8 (14,3)	21 (37,5)	-	4 (7,1)	7 (12,5)	-	2 (3,6)	-	1 (1,8)	-
Recuperado con secuelas	11	3 (27,3)	5 (45,5)	1 (9,1)	-	1 (9,1)	-	-	-	1 (9,1)	-	-
Letal	9	1 (11,1)	-	-	-	-	1 (11,1)	1 (11,1)	6 (66,7)	-	-	-

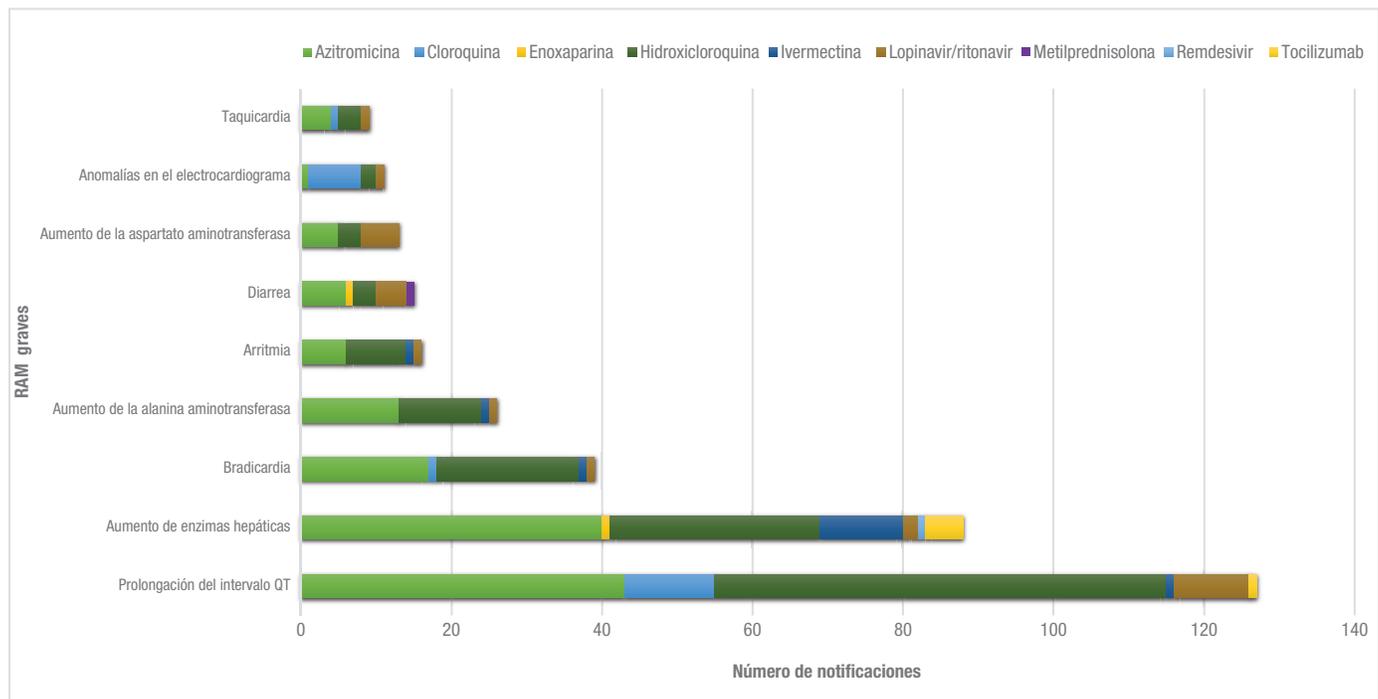
^a Fuente: elaboración propia partir de los datos consolidados provenientes de las bases de datos nacionales de farmacovigilancia de los cinco países que aportaron información.
^b Se especifican las RAM que tienen una participación de 80% (n = 2 816) en el total (n = 3 490).
^c Corresponden a las RAM que tienen 20% de participación.

FIGURA 1. Notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, por medicamento y sistema u órgano afectado, en cinco países de América Latina entre marzo y agosto del 2020 (n = 3 490)



Fuente: elaborada por los autores a partir de los datos consolidados provenientes de las bases de datos nacionales de farmacovigilancia de los cinco países que aportaron información.

FIGURA 2. Notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos graves más relevantes, por medicamento, en cinco países de América Latina entre marzo y agosto del 2020 (n = 344)



RAM: reacciones adversas a medicamentos.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos consolidados provenientes de las bases de datos nacionales de farmacovigilancia de los cinco países que aportaron información. Con base en el principio de Pareto, la figura muestra 80% (n = 344) del total de las sospechas de RAM graves (n = 415) notificadas en los cinco países de América Latina; son las RAM que contribuyen a la mayoría de las RAM graves notificadas.

infrecuente en pacientes con COVID-19 (7,1%), aunque el uso de antibióticos en estos pacientes es frecuente (71,3%), por lo que podría aumentar la resistencia bacteriana.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, como todo análisis de farmacovigilancia basado en notificaciones espontáneas,

los datos recopilados pueden estar subestimados debido al subregistro de los casos. Lo anterior puede agudizarse si se tiene en cuenta que las terapias para tratar la COVID-19 no contaban con soporte de evidencia médico-científica respecto a la seguridad y la eficacia (excepto la dexametasona durante el

período del estudio y, hoy en día, el tocilizumab). Esto podría influenciar la subvaloración o sobrevaloración de una reacción observada o un evento adverso atribuido al medicamento. Es probable que una prueba de ello sea, por una parte, el número de notificaciones en este período por los países participantes, como es el caso de El Salvador, donde tan solo se notificaron tres sospechas de RAM y, por otra, la diferencia en el número de notificaciones por cada millón de habitantes entre los cinco países de este estudio, a pesar de utilizar tratamientos similares. Este número es considerablemente diferente en Perú y Cuba en comparación con Colombia, Chile y El Salvador, que tienen tasas similares. Se requieren investigaciones adicionales en este tema para encontrar las posibles causas de este hallazgo, puesto que también los picos epidemiológicos, diferentes en cantidad y tiempo en cada uno de estos países, pueden influir en la indicación de los medicamentos aquí considerados y, luego, en las notificaciones de reacciones adversas.

CONCLUSIONES

Las sospechas de RAM recopiladas en los países participantes durante el período del estudio se asociaban principalmente con el sistema gastrointestinal; no obstante, el sistema cardíaco presentó el mayor número de eventos graves. Los medicamentos con mayor número de notificaciones pertenecen al grupo de los antimicrobianos: la azitromicina, hidroxyclorequina e ivermectina. Otros estudios presentaron resultados con las mismas tendencias que se muestran en este trabajo. Las sospechas de RAM graves como prolongación del intervalo QT y el aumento de las enzimas hepáticas representan un riesgo para los pacientes que reciben estos medicamentos para tratar o prevenir la COVID-19, más aún cuando la frecuencia de ocurrencia es mayor en pacientes con más de 60 años. Ahora bien, no es viable establecer una relación causal definitiva a través de la evaluación de la notificación espontánea y por estudios

observacionales. Se confirma entonces que la presencia de eventos adversos, algunos de ellos graves, se asoció, en la mayoría de las veces, con medicamentos sin evidencia científica para el tratamiento o prevención de la COVID-19. La aplicación correcta de las buenas prácticas de farmacovigilancia en los países debe apoyar la toma de decisiones regulatorias y clínicas en beneficio de la seguridad de los pacientes.

Contribuciones de los autores. JLC y RRC concibieron la idea original, participaron del análisis y revisaron el texto; VV, FA, GJ, IAO, KS, GJ, DMGG, DG, FBC y JDG recopilaron y estandarizaron los datos. TOR analizó los datos, interpretó los resultados y redactó el manuscrito; y AP aprobó la versión final del artículo.

Agradecimiento. Los autores agradecen a los cinco programas de farmacovigilancia de Colombia, Chile, Cuba, El Salvador y Perú por aportar los datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos detectadas en sus países en el marco de la pandemia por la COVID-19.

Conflictos de interés. Ninguno declarado por los autores.

Financiamiento. Esta investigación fue financiada por la subvención N.º 049126 del acuerdo de contribución de la Unión Europea PI/2019/406-773 para el proyecto “Working together to fight antimicrobial resistance”, y por fondos de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son únicamente responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *Revista Panamericana de Salud Pública* o de la Organización Panamericana de la Salud.

REFERENCIAS

- Moscote-Veloz SM, Ramírez-Cubillos GF, López-Gutiérrez JJ, Gerena-Useche BE. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá. *Rev Salud Pública*. 2006;8(2):209-217. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rsap/2006.v8n2/209-217/> Acceso el 17 de septiembre de 2021.
- Escalante-Saavedra PA, Cañas M, Calvo-Barbado DM, Barajas-Esparza L, Caffaratti M, Mourine NS, et al. Tratamiento farmacológico para COVID-19 en protocolos latinoamericanos: una revisión narrativa de la eficacia y seguridad. *Rev Vigil Sanit*. 2020;8(3):150-160. Disponible en: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1741/1216> DOI: 10.22239/2317-269x.01741 Acceso el 17 de septiembre de 2021.
- Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV de, Fleck K, Silva AS do N, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1). Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csp/a/DQHfjwbLrnjCQ-FZLsYtNZfN/?format=html&lang=pt> Acceso el 10 de septiembre de 2021.
- Maza Larrea JA, Aguilar Anguiano LM, Mendoza Betancourt JA. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Rev Sanid Mil*. 2018;72(1):47-53. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047&lng=es
- Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2010. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-practicas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es Acceso el 15 de julio de 2021.
- Ministerio de Sanidad y Política Social de España. Estudio IBEAS: prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/INFORME%20GLOBAL%20IBEAS.pdf> Acceso el 3 de septiembre de 2020.
- Caja Costarricense de Seguro Social, Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia. Formulario para la prescripción de terapia de los medicamentos LOM lopinavir/ritonavir y cloroquina en pacientes hospitalizados con IRAG por nuevo coronavirus responsable de COVID-19. Sesión extraordinaria 2020-10, celebrada el 16 de marzo del 2020. Disponible en: <https://adiariocr.com/wp-content/uploads/2020/08/Protocolo-CCSS.pdf> Acceso el 3 de septiembre de 2020.
- Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Protocolo para manejo de pacientes hospitalizados con COVID-19. Costa Rica: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia; 2020. Disponible en: <https://adiariocr.com/>

- wp-content/uploads/2020/08/Protocolo-Calderon.pdf Acceso el 3 de septiembre de 2020.
9. Bustamante-Castillo X. CCSS suspende de manera temporal la hidroxiclороquina como tratamiento para COVID-19. CCSS Noticias; 28 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.ccss.sa.cr/noticias/salud_noticia?ccss-suspende-de-manera-temporal-la-hidroxiclороquina-como-tratamiento-para-covid-19 Acceso el 3 de septiembre de 2020.
 10. Secretaría de Salud. Propuesta de medicamentos para el tratamiento de COVID-19. Ciudad de México: Secretaría de salud; 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/554698/Documento_principal_revisado_21.05.2020__1_.pdf Acceso el 3 de septiembre de 2020.
 11. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º. 139-2020. Lima: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF> Acceso el 3 de septiembre de 2020.
 12. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 193-2020. Lima: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa> Acceso el 3 de septiembre de 2020.
 13. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes ingresados por COVID-19. El Salvador: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientostecnicosparalafarmacovigilanciadelosmedicamentosdeusoofflabelutilizadosenpacientesingresadosporCOVID19.pdf> Acceso el 16 de septiembre de 2020.
 14. División de Prevención y Control de Enfermedades. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia coronavirus/COVID-19. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/> Acceso el 25 de agosto de 2020.
 15. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Lineamientos para el manejo clínico de pacientes con infección por nuevo coronavirus COVID-19. Bogotá: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/PSSS03.pdf> Acceso el 20 de agosto de 2020.
 16. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020. Disponible en: <https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/08/VERSION-5-DEL-PROTOCOLO-PARA-PUBLICAR-13-DE-AGOSTO-2020.pdf> Acceso el 3 de septiembre de 2020.
 17. Organización Panamericana de la Salud. Ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Washington, D.C: OPS; 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52672/PAHOIMSEIHCOVID-19200018_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acceso el 20 de septiembre de 2020.
 18. Administración de Alimentos y Medicamentos. Emergency use authorization. Atlanta: FDA; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidtherapeutics> Acceso el 25 de agosto de 2020.
 19. European Medicines Agency. Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development. Europa.eu; 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development> Acceso el 25 de agosto de 2020.
 20. Gómez-Pavón J, González García P, Francés Román I, Vidán Astiz M, Gutiérrez Rodríguez J, Jiménez Díaz G, et al. Recomendaciones en la prevención de reacciones adversas a medicamentos en personas mayores con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45(2):89-96. Doi: 10.1016/j.regg.2009.10.002 Acceso el 2 de septiembre de 2021.
 21. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(1):11-22. Doi:10.1177/2042098615615472 Acceso el 15 de septiembre de 2021.
 22. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, Feng J, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):791-797. Doi: 10.1002/cpt.1866 Acceso el 10 de septiembre de 2021.
 23. Gutiérrez U, Piñeros, L. Guía breve de Uptodate en línea. Disponible en: <https://silo.tips/download/guia-breve-de-uptodate-en-linea-1-que-es-uptodate> Acceso el 25 de agosto de 2020.
 24. Uptodate.com. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer NV. Disponible en: <https://www.uptodate-com> Acceso el 11 de septiembre de 2021.
 25. Organización Mundial de la Salud. Vigiaccess.org [Internet]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org> Acceso el 11 de septiembre de 2021.
 26. Parra-Izquierdo V, Flórez-Sarmiento C, García F, Romero-Sánchez C. Síntomas gastrointestinales en la enfermedad por COVID-19 y sus implicaciones en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol.* 2020;35(1):45-55. Doi: 10.22516/25007440.532 Acceso el 10 de septiembre de 2021.
 27. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1663-72. Doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001 Acceso el 13 de septiembre de 2021.
 28. van den Broek MPH, Möhlmann JE, Abeln BGS, Liebrechts M, van Dijk VF, van de Garde EMW. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J.* 2020;28(7-8):1-4. Doi: 10.1007/s12471-020-01429-7 Acceso el 13 de septiembre de 2021.
 29. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granville-min A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie.* 2020;75(4):371-379. Doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002
 30. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 Acceso el 17 de septiembre de 2021.
 31. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041-52. Doi: 10.1056/NEJMoa2019014 Acceso el 17 de septiembre de 2021.
 32. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6(1):16. Doi: 10.1038/s41421-020-0156-0 Acceso el 13 de septiembre de 2021.
 33. Adarsh B, Morgan R, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung V, et al. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Idsociety.org.* Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> Acceso el 13 de septiembre de 2021.
 34. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Lo que necesita saber sobre las enfermedades del hígado y el COVID-19. Atlanta: CDC; 2021. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/liver-disease.html> Acceso el 11 de septiembre de 2021.
 35. Zekarias A, Watson S, Vidlin SH, et al. Diferencias de sexo en las reacciones adversas a los medicamentos notificadas a los medicamentos COVID-19 en una base de datos global de informes de seguridad de casos individuales. *Drug Saf.* 2020;43:1309-1314. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01000-8>

Manuscrito recibido el 19 de abril de 2022. Aceptado para su publicación, tras revisión, el 7 de junio de 2022.

Adverse reactions to drugs used for COVID-19 in five Latin American countries

ABSTRACT

Objective. Characterize and describe reports of suspected adverse reactions to a group of drugs used in Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, Mexico, and Peru to treat or prevent coronavirus disease (COVID-19) between 1 March and 31 August 2020.

Methods. A list of the 13 drugs used to treat or prevent COVID-19 was prepared, based on official and unofficial sources. Drawing on the databases of the national pharmacovigilance programs of the participating countries, reports of suspected adverse reactions to these drugs were collected for the period from 1 March and 31 August 2020.

Results. A total of 3 490 reports of suspected adverse reactions were received from the pharmacovigilance programs of Peru (n = 3 037), Cuba (n = 270), Colombia (n = 108), Chile (n = 72), and El Salvador (n = 3). The drugs with the highest number of reported adverse reactions were azithromycin, ivermectin, and hydroxychloroquine. Diarrhea was the most frequent event (15.0%). Of the total suspected adverse reactions, 11.9% were reported as serious. The most frequent was QT prolongation following use of hydroxychloroquine. Of these suspected serious adverse reactions, 54.5% occurred in people over 65 years of age.

Conclusion. While it is not possible to establish a causal relationship from the evaluation of spontaneous reports, the present study confirms the presence of adverse reactions—some of them serious—involving drugs used to treat or prevent COVID-19.

Keywords

Pharmacovigilance; coronavirus infections; drug evaluation; drug-related side effects and adverse reactions; drug utilization; patient safety; anti-infective agents.

Reações adversas a medicamentos utilizados para a COVID-19 em cinco países da América Latina

RESUMO

Objetivo. Caracterizar e descrever as notificações de suspeitas de reações adversas a um grupo de medicamentos utilizados na Colômbia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, México e Peru, para tratar ou prevenir a doença do coronavírus (COVID-19), entre 1º de março e 31 de agosto de 2020.

Métodos. Foi elaborada uma lista dos 13 medicamentos usados para tratar ou prevenir a COVID-19, segundo fontes oficiais e não oficiais. A partir das bases de dados dos programas nacionais de farmacovigilância dos países participantes, foram coletadas notificações de suspeitas de reações adversas a esses medicamentos, recebidas no período entre 1º de março e 31 de agosto de 2020.

Resultados. Foram recebidas 3.490 notificações de suspeitas de reações adversas dos programas de farmacovigilância do Peru (n = 3.037), Cuba (n = 270), Colômbia (n = 108), Chile (n = 72) e El Salvador (n = 3). Os medicamentos com maior número de notificações de reações adversas foram azitromicina, ivermectina e hidroxiclороquina. A diarreia foi o evento mais frequente (15,0%). Do total de suspeitas de reações adversas, 11,9% foram notificadas como graves. A mais frequente foi o prolongamento do intervalo QT após o uso de hidroxiclороquina. Dessas suspeitas de reações adversas graves, 54,5% ocorreram em pessoas com mais de 65 anos.

Conclusão. Embora não seja possível estabelecer uma relação causal com base na avaliação de relatos espontâneos, o presente estudo confirma a presença de reações adversas – algumas graves – a medicamentos que foram usados para tratar ou prevenir a COVID-19.

Palavras-chave

Farmacovigilância; infecções por coronavirus; avaliação de medicamentos; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; uso de medicamentos; segurança do paciente; anti-infecciosos.
