



MINISTERIO
DE SALUD

**Lineamientos técnicos para la farmacovigilancia de los
medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes
ingresados por COVID-19**



MINISTERIO
DE SALUD

**Lineamientos técnicos para la farmacovigilancia de los
medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes
ingresados por COVID-19**

San Salvador, El Salvador, abril 2020

2020 Ministerio de Salud



Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)

Está permitida la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o formato, siempre que se cite la fuente y que no sea para la venta u otro fin de carácter comercial. Debe dar crédito de manera adecuada. Puede hacerlo en cualquier formato razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen apoyo de la licencia.

La documentación oficial del Ministerio de Salud, puede Consultarse en el Centro de Documentación Virtual en: <http://asp.salud.gob.sv/regulacion/default.asp>

Edición

Ilustraciones o imágenes

Impresión

Ministerio de Salud
Calle Arce No. 827, San Salvador. Teléfono: 2591 7000
Página oficial: <http://www.salud.gob.sv>

Autoridades

Dr. Francisco José Alabí Montoya
Ministro de Salud *Ad honorem*

Dr. Carlos Gabriel Alvarenga Cardoza
Viceministro de Salud

Equipo técnico

Dr. Julio César Solórzano	Dirección de Tecnologías Sanitarias
Dra. Claudia Mireya Fuentes Segovia	Centro Nacional de Farmacovigilancia Ministerio de Salud
Dra. Elsy Brizuela de Jiménez	
Licda. Verónica Palomo	
Licda. Rosalina Lizama	
Dr. Miguel Elas	
Lic. Francisco Bosco Cortéz	Dirección Nacional de Medicamentos
Dra. Mayra Sáenz de Hernández	Dirección de Regulación y Legislación en Salud

Índice

I. Introducción	8
II. Objetivos	9
III. Ámbito de aplicación	9
IV. Marco conceptual	9
V. Desarrollo del contenido técnico	12
A) Organización de la farmacovigilancia en hospitales que manejan pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19	12
B) Diseño de flujos y mecanismos intrahospitalarios para la farmacovigilancia de los medicamentos utilizados en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19	13
C) Ejecución de la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19	14
D) Ejecución de la farmacovigilancia de los medicamentos de uso tradicional en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19	16
E) Notificación en línea a través de la "Hoja RAM-ESAVI electrónica en línea"	17
F) Aspectos farmacológicos de seguridad y riesgos inherentes al uso de los medicamentos off-label autorizados para limitar la progresión clínica y disminuir la carga viral del COVID-19	19
1. Hidroxicloroquina	19
2. Interferón alfa-2b	27
3. Lopinavir/ritonavir	33
4. Azitromicina	39
5. Remdesivir	45
VI. Disposiciones finales:	47
VII. Vigencia	47
VIII. Terminología	48
IX. Anexos	50



MINISTERIO
DE SALUD

Acuerdo n.º 745

El Órgano Ejecutivo en el Ramo de Salud

Considerando:

- I. Que la Constitución de la República, en su artículo 65, determina que la salud de los habitantes de la República constituye un bien público. El Estado y las personas están obligados a velar por su conservación y restablecimiento;
- II. Que en cumplimiento al Decreto Legislativo n.º 593 del Estado de Emergencia Nacional de la Pandemia por COVID-19, específicamente lo prescrito por el "artículo 2.- Se establecen como medidas inmediatas para la atención de la emergencia, las siguientes: a) El Ministerio de Salud deberá ejecutar todas las acciones necesarias, a fin de dar cumplimiento al Plan de Prevención, Contención y Respuesta a la Pandemia por COVID-19 y prestar los servicios públicos indispensables para evitar la propagación entre los habitantes de la República;"
- III. Que de acuerdo a lo regulado en la Ley de Medicamentos en el "Art. 48.- Todo lo relacionado al proceso de fármaco vigilancia, será competencia del Ministerio de Salud";
- IV. Que el Reglamento Interno del Órgano Ejecutivo, en el artículo 42, numeral 2), establece que compete al Ministerio de Salud: Dictar las normas y técnicas en materia de salud y ordenar las medidas y disposiciones que sean necesarias para resguardar la salud de la población; y,
- V. Que la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha reconocido que la pandemia del COVID-19 es una emergencia sanitaria y social mundial que requiere una acción efectiva e inmediata de los gobiernos, las personas, y con base a los considerandos anteriores el Ministerio para el logro de su objetivos institucionales y la protección de la salud pública en general, emite estas disposiciones técnico sanitarias.

POR TANTO, en uso de las facultades legales,

ACUERDA emitir los siguientes:

Lineamientos Técnicos para la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes ingresados por COVID-19

I. Introducción

La Dirección de Tecnologías Sanitarias (DIRTECS) a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) es la instancia responsable de la farmacovigilancia de los medicamentos autorizados por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), para su comercialización y distribución a nivel nacional; la cual es ejecutada a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV), bajo las normativas, regulaciones, mecanismos y herramientas establecidas por el CNFV, a fin de garantizar la seguridad de los medicamentos y la seguridad de los pacientes consumidores de los mismos.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia está conformado por todas las instituciones del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), así como también por los profesionales de salud y las personas naturales o jurídicas responsables del registro sanitario, fabricación, importación, distribución y comercialización de medicamentos; quienes son los responsables de detectar y notificarlos los eventos al CNFV, a través del Sistema de Notificación en línea de Farmacovigilancia (SIFAVES).

El 31 de diciembre del 2019, la OMS notifica un brote de casos de neumonías, de etiología desconocida, en Wuhan, provincia de Hubel, China; ante tal situación el Gobierno de El Salvador, el 23 de enero de 2020, decreto Emergencia Sanitaria por la probable llegada de casos sospechosos de 2019-nCoV y se inicia con los preparativos para la atención de casos sospechosos y confirmados, de lo que posteriormente se denominó como agente causal el COVID-19. Al momento no existe en el mundo ningún tratamiento eficaz y seguro para curar la enfermedad COVID-19, ni existe ninguna vacuna para prevenirla.

Ante la necesidad apremiante de brindar una alternativa terapéutica esperanzadora para los pacientes infectados y evitar la mortalidad por dicha enfermedad, en el mes de marzo del 2020, el Ministerio de Salud dicta los "Lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con enfermedad COVID-19" segunda edición, con la participación de profesionales expertos, interdisciplinarios e interinstitucionales; en la cual evaluaron y establecieron el uso off-label de "medicamentos para limitar la progresión clínica de la enfermedad y disminuir la carga viral" de las personas con enfermedad COVID-19, considerando los resultados prometedores de estudios existentes y las experiencias en el manejo clínico de pacientes en otros países que actualmente atraviesan una crisis, en la atención de pacientes, por la pandemia de COVID-19.

Este hecho marca la necesidad consecuente, de diseñar una farmacovigilancia intrahospitalaria especial, para ser implementada en todos los hospitales que utilicen el esquema de medicamentos off-label, establecido en los "Lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con enfermedad COVID-19".

El presente documento describe los aspectos técnicos y logísticos necesarios a tener en cuenta para implementar la farmacovigilancia especial intrahospitalaria, sobre el uso de medicamentos off-label autorizados, según el "plan de acciones reguladoras para la implementación de opciones

terapéuticas y diagnósticas en situaciones de riesgo sanitario en El Salvador” para el manejo clínico de pacientes con enfermedad COVID-19; también, es una herramienta de apoyo para los profesionales de la salud que estarán en la primera línea de atención hospitalaria para la detección, identificación o sospecha de posibles reacciones adversas, interacciones medicamentosas u otros riesgos asociados al uso de estos, así mismo para la prevención de errores de medicación en el manejo de los pacientes y la notificación oportuna de dichos eventos.

II. Objetivo

Establecer los Lineamientos técnicos para la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes ingresados por COVID-19, que permitan la prevención de los posibles errores de medicación y eventos adversos asociados.

III. Ámbito de aplicación

Están sujetos a la aplicación de los presentes lineamientos técnicos, el personal de las instituciones del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) que brinden atención intrahospitalaria a personas con enfermedad por COVID-19, en especial aquellas que utilicen el esquema off-label de medicamentos autorizados y establecidos en los “Lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con enfermedad COVID-19”.

IV. Marco conceptual

El 31 de diciembre del 2019 la OMS notificó un brote de casos de neumonías de etiología desconocida en Wuhan, provincia de Hubel, China. El agente causal se identificó como un nuevo corona virus, el cual está infectado a miles de personal alrededor del mundo.

Una semana más tarde, el 7 de enero, las autoridades chinas confirmaron que habían identificado un nuevo coronavirus, una familia de virus que causan el resfriado común y enfermedades como el MERS y el SARS. Este nuevo virus se denominó provisionalmente, 2019-nCov. Para el 9 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades identificó un nuevo coronavirus (2019-nCoV) como agente causal del brote.

Por el momento, no se dispone de evidencia actual a partir de ensayos clínicos aleatorizados para recomendar un tratamiento específico para pacientes con sospecha o confirmación de infección por el virus del COVID-19.

Algunos de los tratamientos disponibles son moléculas nuevas y otros son medicamentos ya autorizados con nuevos usos. De todo ello se genera constantemente una gran cantidad de información que va siendo analizada conforme está disponible.

Los tratamientos uso Off label deben administrarse solo en el marco de ensayos clínicos autorizados o bajo la utilización controlada en situaciones de emergencia y previa consentimiento de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (DNM) ,tal cual está descrito en el documento "Plan de acciones reguladoras para la implementación de opciones terapéuticas y diagnósticas en situaciones de riesgo sanitario en El Salvador "

Sin embargo, es importante tener en cuenta que:

- Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que permitan recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2.
- Hasta la fecha, solo hay datos parciales, preliminares, a veces únicamente in vitro o incluso contradictorios, sobre la eficacia de uno u otro producto por lo que, en la medida de lo posible, debe priorizarse la posibilidad de realizar estudios clínicos que, además de ofrecer una alternativa de tratamiento plausible, generan conocimiento útil.
- Se anima a canalizar el uso de estos medicamentos, sobre los que no hay datos, a través de estudios clínicos que permitan generar conocimiento. Tal cual lo establece la DNM en el documento "Plan de acciones reguladoras para la implementación de opciones terapéuticas y diagnósticas en situaciones de riesgo sanitario en El Salvador".
- Estas recomendaciones se irán actualizando según la evolución de la pandemia a nivel local, la evidencia científica mundial disponible y el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso.

En el Documento "Lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con enfermedad COVID-19", se recogen los tratamientos que se han utilizando en las estrategias terapéuticas puestas en marcha en relación a la infección respiratoria por COVID-19.

Como Centro Nacional de Farmacovigilancia pretendemos aportar información de seguridad a los profesionales sobre algunas particularidades de estos tratamientos; esto no debe ser considerado en ningún caso como una recomendación o priorización de uso.

1. Ficha técnica

En su mayor parte la posología que se está utilizando en pacientes con COVID-19 es la misma que la recomendada en (alguna/todas) las indicaciones autorizadas para esos medicamentos. Se recomienda a los profesionales sanitarios consultar la ficha técnica de los medicamentos que estén autorizados en lo relativo a las recomendaciones de dosis, advertencias y precauciones, posibles reacciones adversas e interacciones.

Con respecto a las interacciones, información adicional se puede obtener en:

<http://www.COVID-19-druginteractions.org/>

Con respecto a las fichas técnicas de medicamentos, información adicional se puede obtener en CIMA - Centro de información de medicamentos – Aemps:

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al sitio:

<http://farmacovigilancia.medicamentos.gob.sv/>

2. Lista de medicamentos esenciales para el tratamiento de pacientes COVID-19 en unidades de cuidados intensivos de la Organización Panamericana de la Salud

Esta Lista incluye fundamentalmente los medicamentos considerados esenciales para el tratamiento de los cuadros clínicos más frecuentemente observados en pacientes hospitalizados en UCI por infección por COVID-19 y cuadros asociados. No se incluyen la mayoría de los medicamentos que comúnmente se encuentran en las UCI para el tratamiento de signos y síntomas relacionados a otras patologías o comorbilidades o la estabilización del paciente dentro de las UCI (ej: insulina), salvo aquellos que pueden requerirse para el tratamiento o apoyo (ej: bloqueantes neuromusculares) de las condiciones generadas con motivo de la infección. Las presentaciones farmacéuticas recomendadas pueden variar según el país. Tampoco se incluyen medicamentos específicos para el tratamiento de COVID-19 por no existir, por el momento, evidencias científicas de alta calidad que avalen su uso.

3. Información adicional sobre IECA y ARAII en relación a COVID-19

Los pacientes en tratamiento con medicamentos del grupo de los IECA o ARAII, deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.

En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

4. Información adicional sobre ibuprofeno u otros antiinflamatorios no esteroideos, en relación a COVID-19

Las guías internacionales recomiendan el uso de paracetamol para el tratamiento sintomático de la fiebre como primera alternativa. Sin embargo, tampoco hay ninguna evidencia que contraindique el uso de ibuprofeno en el tratamiento de síntomas menores sin embargo este es un criterio clínico que cada país aplica según sus necesidades y previa a una discusión clínica. En ambos casos, los medicamentos deben ser utilizados en base a la ficha técnica y a la menor dosis capaz de controlar los síntomas.

V. Contenido técnico

A. Organización de la farmacovigilancia en hospitales con pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19

Instauración de las condiciones necesarias para implementar la farmacovigilancia

1. Unidad Responsable:

Hospitales con pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19.

2. Objetivo:

Establecer la estructura organizativa y logística necesaria en el hospital, para ejecutar las actividades de farmacovigilancia.

3. Procedimiento:

Definir las condiciones físicas, logísticas, equipos, materiales, insumos y recursos tecnológicos y humanos necesarios para el funcionamiento de la farmacovigilancia en el hospital.

Responsable	Paso	Actividad
Director o gerente del hospital	1	Nombramiento oficial del referente de farmacovigilancia (RFV) del hospital, capacitado y/o con experiencia previa en el campo y según el perfil establecido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).
	2	Asignar los medios y herramientas de trabajo necesarias para el buen desarrollo de las funciones y actividades de farmacovigilancia. <ul style="list-style-type: none">• Elementos indispensables: Espacio físico de oficina, computadora con acceso a internet, acceso a impresora, equipo e insumos de oficina (papelería, escritorio y silla).• Elementos complementarios: teléfono, archivero, acceso a fotocopias, apoyo logístico y de soporte tecnológico, administrativo (digitación) y recurso humano adicional de colaboración técnica.
	3	Asignar el equipo de protección personal y otros materiales, insumos y medidas necesarias para prevenir el contagio intrahospitalario u otro problema relacionado a las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (IAAS), del RFV y su equipo de trabajo.
	4	Informar a la coordinación del CNFV el nombramiento oficial del RFV: nombre, perfil profesional, ubicación física y formas de contacto.
	5	Presentar al RFV al personal de salud del hospital y solicitar la colaboración y el apoyo debido.
Referente de farmacovigilancia	6	Verificar y organizar los medios y herramientas de trabajo asignadas. Así mismo considerar la disponibilidad de un equipo de trabajo.
	7	Revisar los lineamientos y procedimientos establecidos para la

		farmacovigilancia y el manejo de casos relacionados a COVID-19. Familiarizarse con los instrumentos de notificación y seguimiento de casos ("Hoja abreviada de notificación FV-COVID-19-01", ver anexo 1 y la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", ver anexo 2).
	8	Imprimir y distribuir a los servicios de hospitalización la "Hoja abreviada de notificación FV-COVID-19-01" (ver anexo 1), para que esté disponible a todo el personal de salud de los servicios con pacientes ingresados por infección por COVID-19.
	9	Imprimir la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2) para tenerla disponible para completarla al existir una notificación o detectar un caso.
	9	Capacitar a su equipo de trabajo, si se dispone del mismo
	10	Solicitar a la coordinación del CNFV el apoyo técnico, orientaciones, asesoría y/o capacitación cuando se consideren necesarios, incluido al de su equipo de trabajo.
Técnico de farmacovigilancia del CNFV	11	Brindar apoyo y asesoría técnica según sea requerido por el RFV o por el Director o gerente del hospital.

B. Diseño de flujos y mecanismos intrahospitalarios para la farmacovigilancia de los medicamentos utilizados en los pacientes con sospecha de COVID-19

1. Unidad Responsable:

Hospitales con pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.

2. Objetivo:

Disponer de los documentos estandarizados que describan los flujos y mecanismos de funcionamiento de la farmacovigilancia intrahospitalaria, adaptados a sus propias características organizativas y disponibilidad de recursos necesarios, dentro de un contexto de seguridad y disminuyendo al mínimo posible el riesgo de contagio por COVID-19 u otra Infección Asociada a la Atención Sanitaria (IAAS), al personal de salud responsable de la farmacovigilancia y el personal de salud en general.

3. Procedimiento:

Elaborar los flujos y mecanismos intrahospitalarios necesarios para la detección, notificación y recolección de datos de las reacciones adversas, errores de medicación u otros problemas relacionados a medicamentos, ocurridos en el hospital.

Responsable	Paso	Actividad
Referente de farmacovigilancia	1	Hacer vista de reconocimiento de las instalaciones físicas del hospital para identificar los flujos y mecanismos más adecuados para el cumplimiento de las funciones y actividades de la farmacovigilancia; procurando disminuir al mínimo posible el riesgo de exposición o contagio personal y del resto del

		personal de salud del hospital a COVID-19 u otra IAAS.
	2	Organizar y definir el flujo y mecanismo interno para la entrega y recolección diaria o inmediata de las hojas de notificación de RAM llenadas por el personal de salud, al RFV.
	3	Organizar y definir el flujo y mecanismo interno para la revisión de expedientes clínicos de pacientes objeto de farmacovigilancia. Si es expediente electrónico, solicitar las claves de acceso al sistema.
	4	Organizar y definir el flujo y mecanismo interno para entrevistar, rehistoriar o verificar reacciones adversas en los pacientes objeto de farmacovigilancia, cuando esto sea necesario.
	5	Organizar y definir el flujo y mecanismo para la obtención de la información de los medicamentos involucrados.
	6	Organizar y definir los flujos y mecanismos para la notificación de problemas de calidad encontrados en los medicamentos, a la instancia respectiva.
	7	Organizar y definir los mecanismos para la búsqueda interna diaria de RAM y errores de medicación (vigilancia activa) no notificados.
	8	Capacitar a su equipo de trabajo, si se dispone del mismo.
	9	Sensibilizar al personal de salud intrahospitalario sobre la importancia en la detección y notificación de reacciones adversas, problemas de calidad del medicamento y otros problemas relacionados a medicamentos
	10	Socializar con el personal de salud, los mecanismos, flujos y el uso de los formularios de notificación diseñados para tal fin.
	11	Solicitar a la coordinación del CNFV el apoyo técnico, orientaciones, asesoría y/o capacitación cuando se consideren necesarios, incluido a su equipo de trabajo.
Técnico del CNFV	12	Brindar apoyo y asesoría técnica según sea requerido por el RFV o por el director o gerente del hospital.

C. Ejecución de la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19

1. Unidad Responsable:

Hospitales que usan medicamentos off-label para el manejo de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, según el esquema terapéutico establecido en los lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con COVID-19.

2. Objetivo:

Operativizar los mecanismos y flujos establecidos de funcionamiento de la farmacovigilancia en el hospital.

3. Procedimiento:

Detección y notificación de las RAM u otro problema relacionado con los medicamentos ocurridos en el hospital.

Responsable	Paso	Actividad
Médico tratante, personal de salud que administra medicamento y monitorea al paciente ingresado.	1	Identificar las reacciones adversas a medicamentos CONOCIDAS ocurridas en los pacientes tratados por COVID-19. Sospechar reacciones adversas a medicamentos NO CONOCIDAS ocurridas en pacientes tratados por COVID-19 Registrar y detallar el evento ocurrido en el expediente clínico; Llenar la "Hoja abreviada de notificación FV-COVID-19-01" (ver anexo 1) y entregarla o hacerla llegar al RFV según los flujos y mecanismos establecidos.
	2	Identificar o sospechar problemas de calidad u otros problemas relacionados a medicamentos ocurridas en el hospital. Proceder según los flujos y mecanismos establecidos.
Personal de salud que dispensa (farmacia) y resguarda el medicamento (almacén)	3	Identificar o sospechar problemas de calidad u otros problemas relacionados a medicamentos. Proceder según los flujos y mecanismos establecidos en el hospital.
Referente de farmacovigilancia	4	Recibir y revisar la "Hoja abreviada de notificación FV-COVID-19-01" (ver anexo 1)
	5	Completar información de reacción adversa (RAM) o error de medicación según la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2) o informe complementario solicitado por el CNFV, por medio de: <ul style="list-style-type: none"> - La revisión de los expedientes clínicos. - Entrevista y solicitud de la información faltante al personal de salud que tiene a cargo el manejo y soporte directo del paciente - Entrevista (si es posible) o verificación de la RAM directamente con el paciente - Revisión de la documentación e información de los medicamentos utilizados en el paciente.
	6	Revisar calidad de datos y corrige datos
	7	Finalizar el llenado de la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2)
	8	Digitar en la "Hoja RAM-ESAVI electrónica en línea", diariamente, hasta un máximo de 24 horas siguientes a la detección; las RAM y errores de medicación, con la información disponible.
	9	Completar la "Hoja RAM-ESAVI electrónica en línea", con la información faltante de las RAM y errores de medicación, a más tardar 48 horas posteriores a la detección.
	10	Elaborar informe complementario a requerimiento del CNFV y lo envía al CNFV, dirección electrónica: farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv
	11	Asegurar la confidencialidad de los casos.
	12	En casos urgentes de RAM o error de medicación notificar inmediatamente al CNFV vía correo electrónico: farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv

D. Ejecución de la farmacovigilancia de los medicamentos de uso tradicional en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19

1. Unidad Responsable:

Hospitales que tratan pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, según el esquema terapéutico tradicional, establecido en los lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con COVID-19 u otro tipo de medicamentos utilizados.

2. Objetivo:

Operativizar los mecanismos y flujos establecidos de funcionamiento de la farmacovigilancia en el hospital.

3. Procedimiento:

Detección y notificación de las RAM u otro problema relacionado con los medicamentos ocurridos en el hospital.

Responsable	Paso	Actividad
Médico tratante, personal de salud que administra medicamento y monitorea al paciente ingresado.	1	Identificar las reacciones adversas a medicamentos CONOCIDAS ocurridas en los pacientes tratados con sospecha o confirmación por COVID-19. Sospechar reacciones adversas a medicamentos NO CONOCIDAS ocurridas en pacientes tratados con sospecha o confirmación por COVID-19. Registrar y detallar el evento ocurrido en el expediente clínico; Llenar la "Hoja abreviada de notificación FV-COVID-19-01" (ver anexo 1) y entregarla o hacerla llegar al RFV según los flujos y mecanismos establecidos.
	2	Identificar o sospechar problemas de calidad u otros problemas relacionados a medicamentos ocurridos en el hospital. Proceder según los flujos y mecanismos establecidos en el hospital.
Personal de salud que dispensa (farmacia) y resguarda el medicamento (almacén)	3	Identificar o sospechar problemas de calidad u otros problemas relacionados a medicamentos. Proceder según los flujos y mecanismos establecidos en el hospital.
Referente de farmacovigilancia Referente de farmacovigilancia	4	Recibe y revisa la "Hoja abreviada de notificación FV-COVID-19-01" (ver anexo 1)
	5	Completa información de reacción adversa (RAM) o error de medicación según la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2) o informe complementario solicitado por el CNFV, por medio de: <ul style="list-style-type: none"> - La revisión de los expedientes clínicos. - Entrevista y solicitud de la información faltante al personal de salud que tiene a cargo el manejo y soporte directo del paciente - Entrevista (si es posible) o verificación de la RAM directamente con el paciente. - Revisión de la documentación e información de los medicamentos

		utilizados en el paciente.
	6	Revisa calidad de datos y corrige datos
	7	Finaliza y completar el llenado de la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2)
	8	Elabora informe complementario a requerimiento del CNFV y lo envía al CNFV, dirección electrónica: farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv
	9	Asegura la confidencialidad de los casos.
	10	En casos urgentes de RAM o error de medicación notificar inmediatamente al CNFV vía correo electrónico: farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv

E. Notificación en línea a través de la "hoja RAM-ESAVI electrónica en línea"

La hoja de captura de datos en línea, denominada "Hoja RAM-ESAVI Electrónica en Línea", es una herramienta que se encuentra accesible a todas las unidades efectoras de Farmacovigilancia del Sistema Nacional Integrado de Salud, instituciones prestadores de salud privado y otros que puede tener acceso vía internet a través de la dirección: <http://cnfv.salud.sv/>; dicha herramienta no necesita clave de acceso y facilita la notificación de los eventos adversos sospechosos, tanto serios como no serios: reacciones adversas a medicamentos (RAM), falla terapéutica (FT), error de medicación y Falsificado / Fraudulento.

1. Unidad Responsable:

Hospitales que manejan pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.

2. Objetivo:

Disponer de una base de datos completa nacional de los casos de RAM, error de medicación u otro problema relacionado a los medicamentos de los hospitales que realizan farmacovigilancia en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.

3. Procedimiento:

Definir las condiciones físicas, logísticas, equipos, materiales, insumos y recursos tecnológicos y humanos necesarios para la digitación completa del formulario de farmacovigilancia.

Responsable	Paso	Actividad
Referente de farmacovigilancia.	1	Definir el lugar físico, equipo de cómputo, acceso a internet, materiales, insumos necesarios para la digitación completa del formulario de farmacovigilancia en el sistema en línea de notificación la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2).
	2	Identificar si podrá disponer de un digitador o recurso humano para la digitación en línea.

Responsable o asignado para la digitación de la "Hoja RAM-ESAVI Electrónica en Línea"	3	Revisar la "guía de llenado de hoja de reporte RAM-ESAVI-PRM en línea (e-reporting) por profesionales de la salud fv-01-cnfv.gui01 version 03", la cual esta disponible en la dirección electrónica: http://cnfv.salud.sv/ , y la encontrará al lado derecho de la página en el apartado de "formularios".
	4	Recibir y revisar la calidad del dato de la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2) entregado por el RFV y corregirlo, identificando principalmente que estén llenos los campos obligatorios, identificados por un asterisco.
	5	Digitar diariamente la "Hoja de notificación ampliada FV-COVID-19-02", (ver anexo 2) con la información disponible, en la "Hoja RAM-ESAVI Electrónica en Línea" de conformidad a lo establecido en la "guía de llenado de hoja de reporte RAM-ESAVI-PRM en línea (e-reporting) por profesionales de la salud fv-01-cnfv.gui01 version 03", hasta un máximo de 24 horas siguientes a la detección de las RAM y errores de medicación.
	6	Completar la digitación de la información faltante de las RAM y errores de medicación en la "Hoja RAM-ESAVI Electrónica en Línea", a más tardar 48 horas posteriores a la detección.
	7	Al finalizar deberá darle clic al vínculo de enviar reporte y dará un mensaje donde le pregunta "Esta seguro@ que desea enviar el reporte" al darle confirmar, le dará un número de reporte y una contraseña el cual deberá guardar para acceder nuevamente al archivo enviado para su corrección o complementar información pendiente.
Tecnico del CNFV	8	Solicitar, complementar o verificar información y envía solicitud a la dirección electrónica colocada en la notificación y los campos a corregir y dará un lapso de 1 semana para subsanar las observaciones.
Referente de farmacovigilancia Referente de farmacovigilancia	9	Subsanar observaciones hechas por el CNFV.
Responsable o asignado para la digitación de la "Hoja RAM-ESAVI Electrónica en Línea"	10	Digitar subsanaciones en la "Hoja RAM-ESAVI Electrónica en Línea" o envía justificación al correo indicada por el técnico del CNFV.

F. Aspectos farmacológicos de seguridad y riesgos inherentes al uso de los medicamentos off-label autorizados para limitar la progresión clínica y disminuir la carga viral del COVID-19

1. Hidroxicloroquina

1.1. Interacciones Fármaco – Fármaco

– Uso concomitante contraindicado:

- Arteméter/lumefantrina: el uso simultáneo con hidroxicloroquina debe evitarse.
- Mefloquina: el uso simultáneo con hidroxicloroquina puede incrementar el riesgo de convulsiones y prolongación del intervalo QTc. Mefloquina puede incrementar la concentración sérica de los derivados de 4-aminoquinolina. Si el uso simultáneo no pudiera evitarse, se recomienda retrasar la administración de mefloquina al menos 12 horas después de la última dosis de hidroxicloroquina.
- Natalizumab: hidroxicloroquina puede incrementar la toxicidad de natalizumab, en particular el riesgo de infección.
- Vacunas de virus vivos atenuados: hidroxicloroquina puede disminuir la respuesta inmunológica e incrementar el riesgo de infección por los virus vacunales. Por tanto, se recomienda evitar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento con hidroxicloroquina.
- Pimecrolímús y tacrolímús (tópico): pueden potenciar los efectos adversos de hidroxicloroquina.
- Moxifloxacino: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de arritmia ventricular.
- Agalsidasa alfa y beta: se debe evitar el uso simultáneo ya que hidroxicloroquina inhibe la actividad intracelular de alfa-galactosidasa alfa y beta.

– Uso concomitante con ajuste posológico:

- El caolín y los antiácidos pueden reducir la absorción de hidroxicloroquina por lo que su administración debe hacerse con un intervalo de al menos 4 horas.
- Insulina y otros antidiabéticos: puede ser necesaria una reducción en sus dosis ya que se puede potenciar su efecto hipoglucemiante.
- Antihelmínticos: hidroxicloroquina puede disminuir la concentración sérica de los antihelmínticos.
- Antipsicóticos (fenotiazinas): hidroxicloroquina puede incrementar la concentración sérica de fenotiazinas.
- Glucósidos cardiotónicos (p.ej. digoxina): hidroxicloroquina puede incrementar la concentración sérica de digoxina, por lo que se recomienda monitorización de sus niveles séricos.
- Beta-bloqueantes: hidroxicloroquina puede disminuir el metabolismo de algunos beta-bloqueantes, Con la excepción entre otros, de atenolol

- **Uso concomitante con precaución (monitorización de respuesta al tratamiento y posibles reacciones adversas):**
 - Dapsona: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de reacciones hemolíticas. Se debe monitorizar estrechamente cualquier signo o síntoma de hemólisis, especialmente en pacientes con deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PD), metahemoglobina reductasa o con hemoglobina M.
 - Vacunas (inactivadas): la acción inmunosupresora de hidroxiclороquina puede disminuir su eficacia terapéutica.
 - Equinácea: puede disminuir la acción inmunosupresora de hidroxiclороquina y, por tanto, su Eficacia.
 - Trastuzumab: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de neutropenia.

- **Interacciones descritas para cloroquina que podrían darse con hidroxiclороquina (efecto de clase farmacológico):**
 - Antibióticos aminoglucósidos: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de bloqueo neuromuscular.
 - Cimetidina: inhibe el metabolismo de hidroxiclороquina y puede producirse un aumento de concentración sérica.
 - Neostigmina y piridostigmina: hidroxiclороquina puede antagonizar el efecto de neostigmina y piridostigmina.
 - Tacrolímús sistémico: hidroxiclороquina puede potenciar el efecto de prolongación del intervalo Qtc
 - Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT / con potencial para inducir arritmia cardíaca: La hidroxiclороquina se debe usar con precaución en pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT, por ej. antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antiinfecciosos debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular

-Interacciones menos estudiadas:

Existe posibilidad de interacción con fenilbutazona, fármacos con tendencia a provocar dermatitis, fármacos hepatotóxicos, fármacos que pueden provocar lesión ocular y bupropion.

1.2. Interacciones Fármaco – Enfermedad

1.2.1. Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina causa hipoglucemia severa incluyendo pérdida de consciencia que puede amenazar la vida en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina deben

ser advertidos acerca del riesgo de hipoglucemia y sobre los signos y síntomas clínicos asociados. En los pacientes que presentan síntomas clínicos que sugieren hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina se deben controlar su glucosa sanguínea y revisar el tratamiento según sea necesario.

1.2.2. Retinopatía

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser examinado mediante una oftalmoscopia cuidadosa y fundoscopia para determinar la agudeza visual, el campo de visión, la visión del color y cambios retinianos (p. ej.: escotomía, nictalopía) u otros cambios retinianos. Las pruebas deben repetirse cada 3 meses. Si aparecen cambios visuales, debe interrumpirse el tratamiento con hidroxiclороquina y repetir las pruebas oculares cada 3-6 meses.

La toxicidad retiniana está predominantemente relacionada con la dosis. El riesgo de daño retiniano es pequeño en dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg de peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta significativamente el riesgo de toxicidad retiniana.

La frecuencia de seguimiento debe aumentarse y adaptarse al individuo en los siguientes casos:

- Dosis superiores a 6,5 mg/kg de peso corporal. El peso corporal absoluto usado como guía para la dosificación podría resultar en una sobredosis en pacientes obesos.
- Insuficiencia renal.
- Dosis acumulada superior a 200g.
- Personas de edad avanzada.
- Disminución de la agudeza visual.
- Si solo se produce distorsión del campo visual (agudeza visual, visión del color, etc.), suspenda inmediatamente el tratamiento con hidroxiclороquina. El paciente debe ser vigilado cuidadosamente. Los cambios en la retina y los trastornos visuales pueden incluso progresar después de la finalización del tratamiento. En el caso de terapia prolongada, la dosis diaria debe mantenerse lo más baja posible, con una dosis de mantenimiento total de 400 mg/día/año como límite superior, que corresponde a 6 mg/kg.

1.2.3. Toxicidad cardíaca crónica

Se han notificado casos de cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal en pacientes tratados con hidroxiclороquina. Se recomienda la monitorización clínica de los signos y síntomas de la miocardiopatía y debe suspenderse la hidroxiclороquina si se desarrolla una miocardiopatía. Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama / bloqueo cardíaco atrio-ventricular) e hipertrofia biventricular.

1.2.4. Prolongación del intervalo QT

Hidroxicloroquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en algunos pacientes. Se debe usar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o documentada y/o factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como:

- enfermedad cardíaca, por ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio,
- condiciones proarrítmicas, por ejemplo, bradicardia (<50 lpm).
- antecedentes de disritmias ventriculares.
- hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.
- y durante la administración concomitante con agentes prolongadores del intervalo QT ya que esto puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, a veces con desenlace fatal.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del medicamento. Por lo tanto, la dosis recomendada no debe excederse. Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con hidroxicloroquina, debe suspenderse el tratamiento y realizarse un ECG.

1.3. Reacciones adversas

1.3.1. Frecuentes.

Apetito disminuido, Cefalea, Alteraciones en la córnea que incluyen edema y opacidad, con o sin síntomas (visión borrosa, halo visual o fotofobia), alteración de la acomodación visual con síntomas de visión borrosa, agudeza visual disminuida, Náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos, peso disminuido, anorexia.

1.3.2. Poco Frecuentes

Trastorno emocional, nerviosismo, trastorno psicótico, Convulsión, nistagmus, Sordera, acúfenos y vértigo, Erupción, dermatitis exfoliativa, eritema anular, erupción, morbiliforme, queratosis liquenoide, erupción maculopapular, púrpura, síndrome de Stevens – Johnson, alopecia, trastorno de la pigmentación (piel y mucosas), prurito, cambios de color del pelo, (encanecimiento), reacción de fotosensibilidad, miopatía (del músculo esquelético).

1.3.3. Raras o Muy Raras

Pancitopenia, Retinopatía como maculopatía, escotoma, ceguera para los colores, pigmentación anormal, pigmentación leve, alteraciones en el fundus como palidez del disco óptico y atrofia, atenuación de las arteriolas de la retina, alteraciones de la pigmentación granular fina en la retina de la periferia y patrón coroide, cardiomiopatía que puede provocar insuficiencia cardíaca en algunos casos con desenlace fatal, función hepática anormal o insuficiencia hepática, psoriasis, Neuromiopatía de músculos proximales con hiporreflexia y posible alteración sensorial asociada,

mielosupresión, psicosis, convulsiones, desviaciones de T-top en ECG. Pérdida de audición (irreversible), erupciones bullosas incluidas; Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, generalmente asociado con fiebre e hiperleucocitosis.

1.3.4. Frecuencia desconocida

- Anemia, anemia aplásica, granulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, porfiria precipitada o exacerbada, hemólisis (en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y agranulocitosis hipoglucemia, pesadillas, ataxia, oftalmoplejia (parálisis de la musculatura extraocular), Broncoespasmo e insuficiencia respiratoria (relacionado con miopatía), urticaria, porfiria, irritabilidad, fatiga, Reflejo macular anormal (pérdida del reflejo foveal), mareos, nerviosismo, inestabilidad de carácter, vertigo, tinnitus, trastornos emocionales, cefalea, fenómenos extrapiramidales como distonía, disquinesia y temblor.
- Los pacientes con cambios retinianos pueden ser inicialmente asintomáticos, o pueden tener visión escotomatosa con tipos de anillo paracentral, pericentral, escotomas temporales y visión anormal del color. Cambios en la córnea, incluyendo edema y opacidades.
- Alteración de la conducción y (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco atrioventricular).
- Hipertrofia biventricular.
- Prolongación del intervalo QT en pacientes con riesgo, que puede provocar arritmia (torsades de Pointes, taquicardia ventricular).
- Pruebas anormales de la función hepática, insuficiencia hepática fulminante.
- Prurito, cambios de la pigmentación de la piel y membranas mucosas, decoloración del cabello y alopecia.
- Reacciones cutáneas similares al liquen plano, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, psoriasis, reducción de medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Miopatía, Neuromiopatía que conduce a una debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. Se pueden observar cambios sensoriales leves, depresión de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.

1.4. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de 4-aminoquinolinas (p.ej. cloroquina) o alguno de los excipientes que contenga el medicamento.
- Presencia de alteraciones de la agudeza o del campo visual.
- Tratamientos prolongados en niños.
- Miastenia gravis.
- Maculopatía preexistente del ojo.
- Retinitis pigmentosa
- Los comprimidos de 200 mg no son adecuados para un peso corporal inferior a 35 kg.

1.5. Precauciones

Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglucemia y sobre los signos y síntomas clínicos asociados. En los pacientes que presentan síntomas clínicos sugerentes de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina se deben controlar su glucosa sanguínea y revisar el tratamiento según sea necesario.

- **Trastornos músculo esqueléticos:**

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatías, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que puede estar asociadas con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

- **Trastornos hematológicos:**

Tales como como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia.

• **Debe administrarse con precaución en:**

- Pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado.
- Pacientes con alcoholismo o cuando se administra simultáneamente con fármacos hepatotóxicos.
- Pacientes con alteraciones neurológicas (en especial en pacientes con historial de epilepsia).
- Pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento.
- Pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas y en pacientes con psoriasis ya que puede provocar una reagudización de la misma.
- Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ya que se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal.
- Pacientes con porfiria o con miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de las mismas.

1.6. Riesgos relacionados a la calidad

- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- No conservar a temperatura superior a 30 °C.

1.7. Otros riesgos importantes adicionales

1.7.1. Puede causar hipoglucemia severa incluyendo pérdida de consciencia que puede amenazar la vida en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos.

1.7.2. Trastornos oculares:

- Puede causar trastornos oculares de tres tipos queratopatía, afectación del iris/cuerpo ciliar y retinopatía. Los trastornos del cuerpo ciliar se manifiestan habitualmente como dificultad para la acomodación. Suele ser reversible y mejorar con una reducción temporal de la dosis.
- Cuando se considere necesario un tratamiento prolongado con hidroxiquina, deberá realizarse un examen oftálmico inicial y periódico (trimestral) que incluya agudeza visual, funduscopia y prueba del campo visual. Si se observa algún indicio de anormalidad visual se deberá suspender el tratamiento inmediatamente y mantener al paciente en observación por si se produjese progresión. Los cambios en la retina si se detectan en una fase temprana pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento, pero si se desarrolla, la retinopatía puede ser irreversible y progresar incluso tras dejar la medicación.
- Factores que se han relacionado con la aparición de retinopatía son la administración de dosis superiores a 6,5 mg/kg peso corporal ideal y/o el tratamiento prolongado. Síntomas que pueden ser indicativos de retinopatía son fotofobia, visión borrosa de lejos, escotomas en el campo visual central y destellos luminosos.
- Disminuir la exposición a la luz como medida preventiva cuando se utiliza este medicamento.

1.7.3. Los pacientes deben someterse a exploraciones periódicas de la fuerza muscular (incluyendo exploración de los reflejos tendinosos). Si se produce debilidad muscular se debe suspender el tratamiento.

1.7.4. Se debe realizar un recuento periódico de células sanguíneas en caso de tratamiento prolongado y si se detecta alguna alteración sanguínea no atribuible a la enfermedad tratada, se debe suspender el tratamiento.

1.7.5. Se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.

1.8. Población pediátrica

1.8.1. Los niños parecen ser especialmente sensibles a los efectos de los derivados de 4-aminoquinolina. Por tanto, hidroxicloroquina debe utilizarse con precaución en ellos.

1.8.2. Se pueden presentar síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con hidroxicloroquina.

1.8.3. Aunque el riesgo de depresión de la médula ósea es bajo, se recomienda que el hemograma se controle regularmente.

1.8.4. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Puede ser necesaria una reducción de la dosis.

1.8.5. Se recomienda precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales, neurológicos o sanguíneos.

1.8.6. También se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad a quinina.

1.8.7. Los pacientes con deficiencia porfiria (que puede ser exacerbada por la hidroxicloroquina) o psoriasis pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas.

1.8.8. Los niños pequeños son especialmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas. La hidroxicloroquina debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños.

1.9. Hidroxicloroquina atraviesa la barrera placentaria y se acumula en los tejidos con melanina del feto donde permanece por periodos prolongados. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo. Sin embargo, durante el ataque agudo de malaria el balance beneficio-riesgo derivado de su uso puede ser favorable (dado que la malaria es más grave durante el embarazo). Así mismo, en pacientes con lupus eritematoso la retirada de hidroxicloroquina antes o durante el embarazo se ha asociado con un incremento en la actividad de la enfermedad.

1.10. Lactancia:

Hidroxicloroquina se excreta en leche materna (rango 0,0005 – 2% de la dosis materna diaria), pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños en periodo de lactancia.

2. Interferon ALFA-2B

2.1 Interacciones Fármaco – Fármaco

- Hidroxicloroquina: puede aumentar el riesgo de daño nervioso, que es un posible efecto secundario de ambos medicamentos.
- Atorvastatina: puede aumentar el riesgo de daño nervioso.
- Tramadol: convulsiones.
- Clozapina: puede reducir el recuento de glóbulos blancos, y combinarlo con otros medicamentos que también pueden afectar la función de la médula ósea.
- Natalizumab: puede aumentar el riesgo de infecciones graves y potencialmente mortales.
- Tizanidina: somnolencia, mareos, aturdimiento, desmayos y ritmo cardíaco irregular.
- Tofacitinib: puede aumentar el riesgo de infecciones graves y potencialmente fatales.
- Azatriopina: puede aumentar el riesgo de infecciones graves.
- Ganciclovir: puede aumentar el riesgo de daño renal y / o efectos secundarios que afectan la función de la médula ósea.
- Hidralazina: puede aumentar el riesgo de daño nervioso, que es un posible efecto secundario de ambos medicamentos.

2.2 Interacciones Fármaco – Enfermedad

- Disfunción renal (plausibilidad de ocurrencia muy alta). Incremento de los niveles séricos de creatinina, hematuria, fallo renal agudo y síndrome nefrótico.
- Enfermedades autoinmunes (plausibilidad de ocurrencia muy alta). Exacerbación de enfermedades autoinmunes.
- Disfunción hepática (plausibilidad de ocurrencia muy alta). Los aumentos relacionados con la dosis en los niveles de transaminasas hepáticas ocurren con frecuencia durante la terapia con interferón alfa.
- Enfermedades cardíacas (plausibilidad de ocurrencia muy alta). Se ha informado de hipertensión, arritmias, angina, infarto de miocardio, cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva durante la terapia con interferón. La terapia con interferones debe administrarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida (puede generarse sinergismo farmacológico).
- Disfunción del sistema nervioso central (plausibilidad de ocurrencia muy alta). Se han producido efectos reversibles del SNC, como convulsiones, cambios en el estado mental, comportamiento maniaco o reacciones psicóticas, trastornos de la marcha y mareos en pacientes que reciben interferones. La terapia con interferones debe administrarse con precaución en pacientes con o con predisposición a convulsiones, trastornos psiquiátricos o afecciones que afectan la postura o la marcha.
- Depresión (plausibilidad de ocurrencia muy alta). Los interferones (alfa o beta) pueden inducir depresión y comportamiento suicida. Se han reportado intentos de suicidio y

suicidios. La terapia con interferones (alfa o beta) debe administrarse con precaución a pacientes con o con predisposición a la depresión mental. Se recomienda la monitorización clínica del estado psicológico.

- Disfunción de la tiroides (plausibilidad muy alta). Se han notificado anomalías tiroideas, hipotiroidismo o hipertiroidismo en pacientes a los que se les administró interferones. La terapia con interferones debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción tiroidea. Si el control de la tiroides no se puede mantener dentro de los límites normales con medicamentos, se debe suspender el interferón alfa. Se recomienda la monitorización clínica de la función tiroidea.

2.3 Reacciones adversas

2.3.1 Muy frecuentes

- Infecciones e infestaciones: Faringitis, infección vírica.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucopenia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia.
- Trastornos psiquiátricos: Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional, agitación, nerviosismo.
- Trastornos del sistema nervioso: Mareo, cefalea, concentración alterada, boca seca.
- Trastornos oculares: Visión borrosa.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea, tos.
- Trastornos gastrointestinales: Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, prurito, piel seca, erupción, sudoración aumentada.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, pirexia, síntomas tipo gripal, astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general.

En niños y adolescentes

- Infecciones e infestaciones: Infección vírica, faringitis.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, neutropenia.
- Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia.
- Trastornos psiquiátricos: Depresión, labilidad emocional, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, mareo.
- Trastornos gastrointestinales: Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, erupción.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, pirexia, síntomas de tipo gripal, malestar general, irritabilidad. Exploraciones complementa-

rias: Disminución del índice de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad).

2.3.2 Frecuentes

- Infecciones e infestaciones: Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia.
- Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo, hipertiroidismo.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed.
- Trastornos psiquiátricos: Confusión, trastorno del sueño, libido disminuida.
- Trastornos del sistema nervioso: Temblor, parestesias, hipoestesia, migraña, rubefacción, somnolencia, perversión del gusto.
- Trastornos oculares: Conjuntivitis, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal, dolor ocular.
- Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo, acúfenos.
- Trastornos cardíacos: Palpitación, taquicardia.
- Trastornos vasculares: Hipertensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva.
- Trastornos gastrointestinales: Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, deposiciones blandas.
- Trastornos hepato biliares: Hepatomegalia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Psoriasis (nueva aparición o agravada), erupción maculopapular, erupción eritematosa, eczema, eritema, trastorno de la piel.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artritis.
- Trastornos renales y urinarios: Micciones frecuentes.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Amenorrea, dolor de mama, dismenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor en la zona de inyección.

En niños y adolescentes

- Infecciones e infestaciones: Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis.
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos): Neoplasia (inespecífica).
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, linfadenopatía.
- Trastornos endocrinos: Hipertiroidismo, virilización.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipertrigliceridemia, hiperuricemia, apetito aumentado.

- Trastornos psiquiátricos: Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, ensoñación anormal, apatía.
- Trastornos del sistema nervioso: Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, concentración alterada, somnolencia.
- Trastornos oculares: Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal.
- Trastornos vasculares: Rubefacción, palidez.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos.
- Trastornos gastrointestinales: Ulceración de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, deposiciones blandas, dolor dental, trastorno dental.
- Trastornos hepato biliares: Función hepática anormal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, acné, trastorno de la piel, trastorno de las uñas, cambio de color de la piel, prurito, piel seca, eritema, cardenal, sudoración aumentada.
- Trastornos renales y urinarios: Enuresis, trastorno de la micción, incontinencia urinaria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Femenino: amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal Masculino: dolor testicular.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en la zona de inyección.
- Lesiones traumáticas e intoxicaciones: laceración cutánea.

2.3.3 Poco Frecuentes

- Infecciones e infestaciones: Infección bacteriana.
- Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica.
- Trastornos cardiacos: Pericarditis.

2.3.4 Raras o Muy Raras

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia aplásica.
- Trastornos del sistema inmunológico: Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis.
- Trastornos endocrinos: Diabetes, empeoramiento de diabetes.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperglucemia, hipertrigliceridemia, apetito aumentado.
- Trastornos psiquiátricos: Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones.
- Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis, alteraciones de la conciencia, encefalopatía.
- Trastornos del oído y del laberinto: Pérdida de audición, trastorno auditivo.
- Trastornos cardiacos: Infarto de miocardio, isquemia cardiaca.
- Trastornos vasculares: Isquemia periférica, hipotensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Infiltrados pulmonares, neumonitis.

- Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, hemorragia gingival.
- Trastornos hepatobiliares: Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Rabdomiolisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda.
- Trastornos renales y urinarios: Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Necrosis en la zona de inyección, edema de cara.

2.3.5 Frecuencia desconocida

- Infecciones e infestaciones: Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trastornos del sistema inmunológico: Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia.
- Trastornos psiquiátricos: Ideación homicida, alteración del estado mental, manía, trastornos bipolares.
- Trastornos del sistema nervioso: Mononeuropatías, coma.
- Trastornos oculares: Desprendimiento seroso de la retina.
- Trastornos cardíacos: Insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar.
- Trastornos gastrointestinales: Trastorno periodontal NEOM, trastorno dental NEOM, pigmentación lingual.

2.4 Contraindicaciones

- El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado.
- Pacientes con uso/abuso de sustancias: Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas graves.
- Disfunción renal o hepática graves, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.

- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.
- Combinación con telbivudina.

2.5 Precauciones

- Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante.
- Deberá tenerse precaución en la administración con otros agentes potencialmente mielosupresores.
- Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.
- Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves: Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.
- Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano: hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

2.6 Riesgos relacionados a la calidad

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C), no congelar.
- En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a temperatura igual o inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su uso. Puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días.
- Si el medicamento no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.
- Una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C y 8°C.

2.7 Otros Riesgos importantes adicionales

- La administración en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración).

3. Lopinavir/ritonavir

3.1. Interacciones Fármaco – Fármaco

- Lopinavir / Ritonavir contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Lopinavir / Ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por el CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente pueden intensificar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas.

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 como son los inhibidores de proteasa pueden aumentar la exposición a bedaquilina, lo que podría potencialmente aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina. Por tanto, se debe evitar el uso de bedaquilina en combinación con lopinavir/ritonavir. Sin embargo, en caso de que los beneficios compensen el riesgo, el uso concomitante de bedaquilina con lopinavir/ritonavir se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con realización de electrocardiogramas más frecuentes así como control de las transaminasas.

La administración conjunta de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A (como lopinavir/ritonavir) puede incrementar la exposición al metabolito de delamanida, el cual se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, si la administración conjunta de delamanida con ritonavir se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanida.

Se han notificado interacciones medicamentosas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con colchicina y con inhibidores potentes de CYP3A como ritonavir. La administración conjunta con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

- La combinación de Lopinavir / Ritonavir con:
 - Tadalafilo, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, no se recomienda;
 - Riociguat no se recomienda;
 - Vorapaxar no se recomienda;
 - Ácido fusídico en infecciones osteoarticulares, no se recomienda;
 - Salmeterol no se recomienda;
 - Rivaroxaban no está recomendado.
- No se recomienda la combinación de Lopinavir / Ritonavir con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se deberá administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización. Se debe tener precaución y considerar una reducción de la dosis cuando se utiliza Lopinavir / Ritonavir con rosuvastatina. Si estuviese indicado un tratamiento con un inhibidor de la HMGCoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina.

- Inhibidores de la PDE5: hay que tener un especial cuidado cuando se prescriba sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben lopinavir/ritonavir. Cuando se administran estos medicamentos conjuntamente con lopinavir / ritonavir se espera que aumenten considerablemente sus concentraciones y puede dar lugar a reacciones adversas tales como hipotensión, síncope, cambios en la visión y erección prolongada. El uso concomitante de avanafil o vardenafil y lopinavir / ritonavir está contraindicado. El uso concomitante de sildenafil prescrito para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con lopinavir / ritonavir está contraindicado.
- Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Lopinavir / Ritonavir y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina. De hecho, Lopinavir / Ritonavir podría aumentar las concentraciones de los medicamentos administrados conjuntamente, lo que podría resultar en un aumento de las reacciones adversas cardiovasculares asociadas a éstos. En los ensayos preclínicos con Lopinavir / Ritonavir se han registrado efectos cardíacos; por tanto, no se puede descartar que Lopinavir / Ritonavir produzca potencialmente efectos adversos cardíacos.
- No se recomienda la coadministración de Lopinavir / Ritonavir y rifampicina. Rifampicina en combinación con Lopinavir / Ritonavir produce una disminución significativa en las concentraciones de lopinavir, lo que puede dar lugar a una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Se puede alcanzar una exposición adecuada a lopinavir/ritonavir si se utiliza una dosis más alta de Lopinavir / Ritonavir , pero con un mayor riesgo de toxicidad hepática y gastrointestinal. Por tanto, la coadministración se debe evitar a menos que se considere estrictamente necesario.
- No se recomienda el uso concomitante de lopinavir / ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 tales como budesonida, triamcinolona, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.
- Otras:
Lopinavir / Ritonavir no es una cura para la infección por VIH ni para el SIDA. A pesar de que se ha comprobado que una eficiente supresión viral con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. Las personas que estén tomando lopinavir / ritonavir pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

3.2. Interacciones Fármaco – Enfermedad

3.2.1. Hemofilia:

(Plausibilidad baja) Aumento del sangrado, incluidos hematomas espontáneos de la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa.

3.2.2. Enfermedad hepática:

(Plausibilidad alta) Se ha informado de casos de hepatotoxicidad, que incluyen ictericia, hepatitis y elevaciones de la transaminasa hepática que exceden cinco veces el límite superior de la normalidad, en pacientes que reciben ritonavir solo y en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa u otros inhibidores de la proteasa.

3.2.3. Enfermedad cardíaca:

(Plausibilidad Moderada) El ritonavir puede prolongar el intervalo PR en algunos pacientes. Se han informado casos posteriores a la comercialización de bloqueos auriculoventricular de segundo o tercer grado. Ritonavir debe administrarse con precaución en pacientes con cardiopatía estructural subyacente, anomalías de conducción preexistentes, cardiopatía isquémica y cardiomiopatías, ya que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar anomalías de conducción cardíaca.

3.3. Reacciones adversas

3.3.1. Muy frecuentes

- Infección del tracto respiratorio superior, diarrea, náuseas.

3.3.2. Frecuentes

- Infección del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis, anemia, leucopenia, neutropenia y linfadenopatía, hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema, trastornos de la glucosa en sangre incluyendo diabetes mellitus, hipertriglicemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, pérdida del apetito, ansiedad, cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, hepatitis, incluyendo aumento de ast, alt y ggt, erupción, incluyendo erupción maculopapular, dermatitis/exantema incluyendo eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna, prurito, mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos, disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia, fatiga, incluyendo astenia, hipertensión y pancreatitis.

3.3.3. Poco Frecuentes

- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, hipogonadismo, aumento de peso, aumento del apetito, sueños anómalos, disminución de la libido accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, tremor, alteración visual, tinnitus, vértigo, arterosclerosis tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide, disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria, rabdomiolisis, osteonecrosis.

3.3.4. Raras o Muy Raras

- Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

3.4. Contraindicaciones

- Insuficiencia hepática grave: Lopinavir/Ritonavir contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir/Ritonavir no debería administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida.

3.5. Precauciones

3.5.1. Insuficiencia hepática:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Lopinavir / Ritonavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Lopinavir / Ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y que suponen una amenaza para la vida. En caso de administrar un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la ficha técnica de estos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados según la práctica estándar. Si hay pruebas de que empeora la hepatopatía en estos pacientes, debe valorarse la interrupción temporal o definitiva del tratamiento.

Se han notificado valores elevados de las transaminasas con o sin niveles elevados de bilirubina en mono infectados por VIH-1 y en individuos tratados para profilaxis postexposición tan pronto como 7 días después del inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos la disfunción hepática fue grave.

Se deben hacer tests de laboratorio antes del inicio de la terapia con lopinavir/ritonavir y se debe realizar una estrecha monitorización durante el tratamiento.

3.5.2. Insuficiencia renal:

Ya que el aclaramiento renal de lopinavir y ritonavir es insignificante, no se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia renal. Dado que lopinavir y ritonavir se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

3.5.3. Hemofilia:

Se han notificado casos de aumento de hemorragias, incluyendo hematomas espontáneos de piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se ha suplementado con Factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados se continuó el tratamiento con inhibidores de proteasa, o se retomó si el tratamiento se había interrumpido. Se ha sugerido una relación causal, aunque no se ha elucidado el mecanismo. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser advertidos del riesgo de aumento de hemorragias.

3.5.4. Pancreatitis:

Se han descrito casos de pancreatitis en pacientes tratados con Lopinavir / Ritonavir, incluyendo los que desarrollaron hipertrigliceridemia. En la mayoría de estos casos, los pacientes tenían una historia previa de pancreatitis y/o tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con la pancreatitis. El aumento marcado de triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con enfermedad por VIH avanzada pueden tener riesgo de desarrollar pancreatitis o aumento de triglicéridos.

Debe considerarse el diagnóstico de pancreatitis si aparecen síntomas clínicos (náusea, vómitos, dolor abdominal) y alteraciones en los valores de laboratorio (tales como aumento de los valores de lipasa y amilasa sérica) indicativos de pancreatitis. Debe evaluarse a estos pacientes y suspender el tratamiento con Lopinavir / Ritonavir si se ha diagnosticado una pancreatitis.

3.5.5. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune:

Cuando se inicia una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y recurrir al tratamiento cuando sea necesario.

También se han reportado desórdenes autoinmunes (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) en el ajuste de la reconstitución inmune; sin embargo, el

tiempo notificado de inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de la iniciación del tratamiento.

3.5.6. Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de etanol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

3.5.7. Prolongación del intervalo PR

Se ha demostrado que lopinavir/ritonavir produce una prolongación moderada asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. Se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º o 3er grado en pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que recibían medicamentos con efecto prolongador conocido del intervalo PR conocido (como verapamilo o atazanavir). Lopinavir / Ritonavir se debe usar con precaución en estos pacientes.

3.5.8. Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

3.6. Riesgos relacionados a la calidad

- No descritos al momento.

3.7. Otros Riesgos Importantes Adicionales

3.7.1. Sobredosificación

- o **Síntomas** (Identificados en fase pre-clínica)

Los signos clínicos adversos observados en perros incluyeron salivación, emesis y diarrea/heces anormales. Los signos de toxicidad observados en ratones, ratas o perros incluyeron disminución de la actividad, ataxia, adelgazamiento, deshidratación y temblores.

- **Tratamiento**

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Lopinavir/ritonavir. El tratamiento de la sobredosis de Lopinavir/ritonavir debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como Lopinavir/ritonavir se une ampliamente a proteínas, es poco probable que la diálisis sea eficaz en la eliminación cuantitativa de principio activo.

4. Azitromicina

4.1. Interacciones fármaco – fármaco

- **Carbamazepina:**

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

- **Cimetidina:**

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

- **Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:**

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

- **Ciclosporina:**

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

– **Efavirenz:**

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

– **Fluconazol**

La administración conjunta de una dosis única de 1200mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

– **Indinavir**

La administración conjunta de una dosis única de 1200mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

– **Metilprednisolona**

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

– **Midazolam**

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15mg de midazolam.

– **Nelfinavir**

La administración de 1200mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

– **Rifabutina**

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos. Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina.

– **Sildenafil**

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500mg diarios durante 3 días) en el AUC y C_{max} del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

– Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

– Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

– Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

– Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7^º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

4.2. Interacciones fármaco – enfermedad

4.2.1. Colitis:

(Plausibilidad Moderada) La terapia con antibióticos puede alterar la flora normal del colon y permitir el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*, cuya toxina se cree que es la causa principal de la colitis asociada a antibióticos.

4.2.2. Prolongación del Intervalo QT:

(Plausibilidad Alta) Se han notificado casos de repolarización cardíaca prolongada e intervalo QT en pacientes que reciben tratamiento con macrólidos. Los proveedores deben ponderar los riesgos y beneficios de usar estos medicamentos en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, antecedentes de torsades de pointes, síndrome congénito de QT largo, bradiarritmias, afecciones proarrítmicas como hipocalcemia o hipomagnesemia no corregida, o pacientes que reciben otros medicamentos que prolongan la Intervalo QT.

4.2.3. Enfermedad hepática y obstrucción biliar:

(Plausibilidad Moderada) La azitromicina se excreta principalmente por el sistema hepatobiliar. Aunque el medicamento generalmente se tolera bien y se asocia con pocos efectos adversos, la terapia con azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática y / o biliar. Se ha informado de hepatotoxicidad (función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestática, necrosis e insuficiencia hepática). El tratamiento debe suspenderse inmediatamente si aparecen signos y síntomas de hepatitis. La azitromicina está contraindicada en pacientes con

antecedentes de ictericia colestática o disfunción hepática asociada con el uso previo de azitromicina.

4.2.4. Miastenia gravis:

(Plausibilidad Moderada) Se ha informado que el uso de antibióticos macrólidos exacerba los síntomas de la miastenia gravis y desencadena nuevos síntomas del síndrome miasténico. Datos limitados sugieren supresión presináptica de la liberación de acetilcolina. La terapia con estos agentes debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de miastenia gravis.

4.3. Reacciones adversas

4.3.1. Muy frecuentes

- Diarrea.

4.3.2. Frecuentes

- Cefalea, vómitos, dolor abdominal, náuseas.

4.3.3. Poco Frecuentes

- Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección fúngica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastornos respiratorios, rinitis, candidiasis oral, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, angioedema, hipersensibilidad, mareos, somnolencia, disgeusia, parestesia, anorexia, nerviosismo, insomnio, trastorno del oído, vértigo, disminución visual, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, gastritis, disfagia, distensión abdominal, boca seca, eructos, úlceras en la boca, hipersecreción salivar, heces blandas, erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis, edema, astenia, malestar, fatiga, edema de la cara, dolor en el pecho, pirexia, dolor, edema periférico, vaginitis, metrorragia, trastorno testicular, disuria, dolor renal.

4.3.4. Raras o muy raras

- Reacciones con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), reacciones alérgicas incluyendo edema angioneurótico, reacción de fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda, función hepática alterada, ictericia colestática, discromía dental, agitación, despersonalización.

4.3.5. Frecuencia desconocida

- Colitis pseudomembranosa, trombocitopenia, anemia hemolítica, reacción anafiláctica, agresividad, ansiedad, delirio, alucinaciones, síncope, convulsiones, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, parosmia, ageusia, miastenia gravis, hipoacusia incluyendo sordera y/o acúfenos, hipotensión, pancreatitis, cambios de pigmentación de la lengua, insuficiencia hepática que raramente resultó mortal, hepatitis fulminante, necrosis hepática, síndrome de stevens-johnson, erupción máculopapular, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

4.4. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, eritromicina, cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido.

4.5. Precauciones

4.5.1. Reacciones alérgicas

- Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales) y reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.
- Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

4.5.2. Hepatotoxicidad

- Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida. Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.
- Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

4.5.3. Derivados ergotamínicos

- En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

4.5.4. Sobreinfección

- Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos. Diarrea asociada a Clostridium difficile Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de C. difficile.

- Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de Clostridium difficile, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

4.5.5. Insuficiencia renal

- En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina (ver sección 5.2), por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

4.5.6. Prolongación del intervalo QTc

- Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes. Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- * Con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.

- * Que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).

- * Con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.

- * Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

4.5.7. Miastenia gravis

- Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

4.6. Riesgos relacionados a la calidad

- No conservar a temperatura superior a 30 °C.

4.7. Otros Riesgos Importantes Adicionales

Las reacciones adversas que ocurrieron con dosis más altas a las recomendadas fueron iguales a los efectos adversos conocidos con dosis normales.

- Síntomas:

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida de audición reversible, náuseas severas, vómitos y diarrea.

- Tratamiento:

En caso de una sobredosis está indicada la administración de carbón activo, tratamiento sintomático general y medidas para mantener las funciones vitales según sea requerida.

5. Remdesivir

5.1. Interacciones Fármaco – Fármaco

5.1.1. **Interacciones identificadas:** adrenalina (epinefrina), dobutamina, noradrenalina, vasopresina, rifampicina, rifapentina.

5.1.2. **Interacciones potenciales:** betametasona, dexametasona, rufinamida, ox-carbazepine, eslicarbazepine, rifabutin, bosentan.

5.2. Interacciones Fármaco – Enfermedad

Aun no se han identificado interacciones de este tipo, los resultados podrían presentarse posterior a la conclusión de los ensayos clínicos fase III asociados a remdesivir.

5.3. Reacciones adversas

5.3.1. Frecuentes

- Hipotensión infusional.

5.3.2. Poco Frecuentes

- Náuseas.
- Vómitos
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Dolor abdominal.

5.3.3. Raras o Muy Raras

No descritas al momento.

5.3.4. Frecuencia desconocida

No descritas al momento.

5.4. Contraindicaciones

Los principales criterios de exclusión eran la evidencia de fallo multi-orgánico, el requerimiento de vasopresores para mantener la presión sanguínea, niveles de ALT por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad, aclaramiento de creatinina.

5.5. Precauciones

- La estabilidad es de 4 h a temperatura ambiente y 24h en frigorífico.
- La reconstitución se realiza inicialmente con agua para inyección y luego con suero fisiológico.

5.6. Riesgos relacionados a la calidad

- Inestabilidad de la solución por pérdida de la cadena de frío después de 4 horas de reconstituida la solución
- Sobredosis por reconstitución inadecuada del medicamento.
- Uso de solventes inadecuado o confusión de los solventes para primera y segunda reconstitución.
- También referirse a la sección 5.5 precauciones.

5.7. Otros riesgos importantes adicionales

- Se debe asimismo tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico 2020-000841-154 : ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad (LSN) y aclaramiento de creatinina < 50 mL/min/1.73 m² (por que se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse dando lugar a toxicidad).

VI. Disposiciones finales

a) Sanciones por el incumplimiento

Es responsabilidad del personal de las instituciones del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) dar cumplimiento al presente lineamiento técnico, caso contrario se aplicarán las sanciones establecidas en la legislación administrativa respectiva.

b) De lo no previsto

Todo lo que no esté previsto en los presentes lineamientos se resolverá a petición de parte, por medio de escrito dirigido al titular de esta Cartera de Estado, fundamentando la razón de lo no previsto, técnica y jurídicamente.

VII. Vigencia

Los presentes Lineamientos técnicos entrarán en vigencia a partir de la fecha de la firma de los mismos, por parte del Titular de esta Cartera de Estado. Comuníquese.

San, Salvador, a los tres días del mes de abril de dos mil veinte.

A handwritten signature in blue ink is written over a circular official stamp. The stamp is blue and contains the text "MINISTERIO DE SALUD" at the top, "REPUBLICA DE EL SALVADOR" at the bottom, and a central emblem featuring a bird and a shield.

Dr. Francisco José Alabí Montoya
Ministro de Salud *Ad honorem*

VIII. Terminología

RAM (reacción adversa a medicamento): Efecto no deseado atribuible a la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para cualquier función biológica. Cualquier reacción nociva y no intencionada que se produce con el uso de medicamentos a dosis usuales utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de la función biológica.

RAM por COVID-19: Cualquier reacción nociva y no intencionada atribuible a la administración de un fármaco, para tratar el COVID-19 de manera off label, durante el estado de emergencia sanitaria para casos confirmados y sospechosos.

Problemas relacionados a medicamentos (PRM): Son los resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia, por diversas causas, que conducen a la no consecución de un objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados. Pueden presentarse de forma genérica como "errores de medicación, medicamentos falsificados, fraudulentos y adulterados y falla terapéutica". Siendo el más frecuente los "errores de medicación".

Problemas relacionados a Medicamentos por COVID-19: Son resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia, por diversas causas, que conducen a la no consecución de un objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados en pacientes confirmados y sospechosos de COVID-19. La importancia de los PRM radica en que un buen porcentaje son prevenibles. Lo que implica el conocer e investigar completamente las fichas técnicas de uso de los medicamentos a utilizar en el manejo de COVID-19.

Errores de Medicación: cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control tanto de los profesionales sanitarios, del paciente o de un familiar del mismo. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas de salud, incluyendo fallas en la prescripción, en la comunicación médico - paciente, rótulos, embalaje y nomenclatura del producto, así como composición, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos.

Análisis de riesgo-beneficio: el análisis de la proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento, sirve para expresar un criterio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos acerca de su eficacia e inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso inadecuado, la gravedad y el pronóstico de una enfermedad, entre otros.

Riesgo de efectividad: es una comparación de las posibilidades estadísticas (probabilidad) de que un medicamento funcione como se espera y / o cause daño. Este es el término correcto para esta comparación, no "beneficio-riesgo", que es un par lógicamente incompatible.

Problemas de calidad del dato: son todas las inconsistencias relacionados al llenado correcto de la hoja de notificaciones de Reacciones Adversas a Medicamentos utilizados en pacientes o usuarios para tratar la enfermedad por el COVID-19.

Notificación: es el formulario para ingresar información relevante del usuario que se presenta con Reacciones Adversas a Medicamento o Problemas relacionados con medicamentos utilizados para la emergencia sanitaria de COVID-19.

Medicamentos off label para COVID-19: es el uso de medicamento fuera de la etiqueta ante una situación de emergencia, necesidades especiales y uso compasivo.

Problema de calidad (problema biofarmacéutico): todo problema relacionado a la calidad del medicamento que tiene como consecuencia una falta de eficacia. Por ejemplo: Una suspensión que tiene una cantidad inferior a la necesaria de agente suspensor, evitará dosificar una cantidad de principio activo adecuada y las dosis serían heterogéneas.

Vigilancia activa: es una metodología destinada a detectar todos los casos de reacciones adversas asociadas a los medicamentos que se produzcan en los establecimientos de salud, es decir se refiere a tomar la iniciativa de salir a buscar e identificar todos los casos.

Ficha técnica de medicamentos: ficha normalizada en la que se recoge la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el titular de la autorización de comercialización. Debe ser aprobada por las autoridades sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización.

Falta de eficacia (fallo terapéutico, inefectividad terapéutica): falla inesperada de un medicamento en producir el efecto previsto, como lo determinó previamente una investigación científica.

Señal o RAM no conocida: información sobre una posible relación causal entre una reacción adversa y un medicamento cuando previamente esta relación se desconocía o estaba documentada de forma incompleta. Por lo general se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad de la reacción adversa y de la calidad de la información.

Medicamentos de uso tradicional: es todo medicamento que no entra en la categoría de off label (fuera de etiqueta, fuera de indicación) para tratar una patología.

IX. Anexos



Forman parte del presente documento los siguientes anexos:

Anexo 1: Hoja abreviada de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (FV-COVID-19-01).



Anexo 2: Hoja de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos Ampliada (FV-COVID-19-02).

Anexo 3: Ficha resumen de seguridad y riesgo de medicamentos de uso off-label.

Anexo 1

 <p>GOBIERNO DE EL SALVADOR</p>	<p>MINISTERIO DE SALUD</p>	<p>Centro Nacional de Farmacovigilancia Hoja Abreviada de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (FV-COVID19-01)</p>	
Nombre del paciente: <input type="text"/>		Expediente Clínico: <input type="text"/>	
Servicio de Hospitalización: <input type="text"/>		Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Edad: <input type="text"/>	
Numero de medicamentos administrados al paciente: 1 <input type="checkbox"/> , 2 <input type="checkbox"/> , 3 <input type="checkbox"/> , 4 <input type="checkbox"/> , 5 <input type="checkbox"/> , 6 <input type="checkbox"/> o más de 6 fármacos <input type="checkbox"/>			
Fármaco(s) sospechoso(s) de causar el(los) efecto(s) adverso(s):			
<input type="text"/>			
Efecto(s) adverso(s) detectado(s): <input type="text"/>			
<input type="text"/>			
Fecha de inicio del evento adverso: <input type="text"/>			
Nombre del Notificador: <input type="text"/>		Fecha de notificación: <input type="text"/>	

Anexo 2

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	MINISTERIO DE SALUD	Centro Nacional de Farmacovigilancia Hoja Ampliada de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (FV-COVID19-02)	
---	---	--	---

Datos del Reporte del Evento	
Título del Reporte: ¹	
Forma de detección del caso: ²	Consulta espontanea <input type="checkbox"/> , Búsqueda activa <input type="checkbox"/> , Rumor <input type="checkbox"/> , Noticia <input type="checkbox"/> , Comentario <input type="checkbox"/> , Reporte de estudio <input type="checkbox"/> , otros <input type="checkbox"/> .
Tipo de evento: ³	RAM <input type="checkbox"/> , ESAVI <input type="checkbox"/> , Falla Terapéutica <input type="checkbox"/> , Error de Medicación <input type="checkbox"/> , Falsificado <input type="checkbox"/>
Seriedad del evento: ⁴	Caso Serio <input type="checkbox"/> , Caso No Serio <input type="checkbox"/>
Fecha de notificación del evento: ⁵	

Datos del Notificador	
Teléfono: ⁶	Correo electrónico: ⁷
Tipo de Notificador: ⁸	Referente de farmacovigilancia <input type="checkbox"/> , Médico tratante <input type="checkbox"/> , Farmacéutico <input type="checkbox"/> , Otro profesional de la salud <input type="checkbox"/> .
Tipo de unidad efectora: ⁹	Hospital MINSAL <input type="checkbox"/> , Hospital ISSS <input type="checkbox"/>
Nombre de la unidad efectora: ¹⁰	

Datos del Paciente	
Nombre: ¹¹	Iniciales: ¹²
País de residencia: ¹³	
Sexo: ¹⁴	Hombre <input type="checkbox"/> , Mujer <input type="checkbox"/> .

Historia Clínica	
Fecha de detección/Consulta del evento: ¹⁵	
Reacción/Evento presentado: ¹⁶	
Fecha de inicio de la reacción/Evento: ¹⁷	
Resultado del manejo de la reacción/Evento: ¹⁸	Recuperado/Resuelto sin secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado/Resuelto con secuelas <input type="checkbox"/> En proceso de recuperación/Resolviéndose <input type="checkbox"/> No recuperado/No resuelto <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>

¹ (Nombre de fármaco/principio activo - evento adverso), ejemplo (Lopinavir/ritonavir - Lipodistrofia).

² Seleccionar el mecanismo por el cual se detectó el evento adverso.

³ Seleccionar el tipo de evento adverso.

⁴ Seleccionar "serio" si: Hay amenaza a la vida, muerte, hospitalización, prolongación de hospitalización. Caso contrario "no serio".

⁵ Fecha en la que se notifica "in - situ" el evento adverso.

⁶ Teléfono de la persona que notifica el evento adverso.

⁷ Correo electrónico de la persona que notifica el evento adverso.

⁸ Tipo de profesional sanitario que notifica el evento adverso.

⁹ Tipo de unidad efectora, si es institución del MINSAL o si es institución del ISSS

¹⁰ Nombre específico de la unidad efectora en donde fue detectado y notificado el evento adverso.

¹¹ Nombre del paciente.

¹² Iniciales del nombre del paciente.

¹³ País de residencia de la persona que desarrollo el evento adverso (en la situación actual se está tratando mucho extranjero).

¹⁴ Sexo, si es masculino o femenino.

¹⁵ Fecha en la que se detecta el evento adverso.

¹⁶ Se debe hacer la denominación más específica posible del evento adverso, evitar términos demasiado generales, ejemplo (evitar "tos", notificar "tos seca" o "tos productiva")

¹⁷ Fecha en la que inicio el evento adverso, puede ser igual o puede diferir a la fecha de notificación de dicho evento adverso.

¹⁸ Resultado después de haber sido tratado el evento adverso.

Anexo 3

No	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	SOBREDOSIS	ANTIDOTO	PRINCIPALES INTERACCIONES
1	Lopinavir/Ritonavir	Síntomas: No descrito a la fecha sobredosis en humanos.	Manejo: En caso de una sobredosis El tratamiento de la sobredosis de lopinavir/ritonavir debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico.	Colchicina, tadalafilo, ácido fusídico, salmeterol, rivaroxaban, delamanida, estatinas, sildenafil, tadalafilo, clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina, salbutamol, budesonida, triamcinolona, fluticasona.
2	Azitromicina	Síntomas: característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida de audición reversible, náuseas severas, vómitos y diarrea.	Manejo: En caso de una sobredosis está indicada la administración de carbón activo, tratamiento sintomático general y medidas para mantener las funciones vitales según sea requerida.	Carbamazepina, Cimetidina, Anticoagulantes orales tipo cumarínicos, Ciclosporina, Efavirenz, Fluconazol, Indinavir, Metilprednisolona, Midazolam, Nelfinavir, Rifabutina, Sildenafil, Terfenadina, Teofilina, Triazolam, Trimetoprima-sulfametoxazol.
3	Hidroxicloroquina	Síntomas: Pueden aparecer a los treinta minutos de la ingestión de hidroxicloroquina incluir dolor de cabeza, somnolencia, trastornos visuales, colapso cardiovascular, convulsiones seguidas por paro cardiorrespiratorio e hipotasemia. Trastornos del ritmo y de la conducción, incluida la prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, seguidos de paros respiratorios y cardíacos repentinos y tempranos.	Manejo: Debe realizarse inmediatamente evacuación estomacal por emesis o por lavado gástrico, dentro de la hora después de la ingestión. El carbón activado finamente pulverizado a una dosis de al menos cinco veces la sobredosis, puede inhibir la absorción adicional. Se debe considerar la administración de Diazepam parenteral en casos de sobredosis; se ha demostrado que es beneficioso para revertir la cardiotoxicidad por Cloroquina. Es posible que se necesite soporte respiratorio y se considere la necesidad de incubación o traqueotomía. El shock debe tratarse mediante la administración de líquido (con expansores de plasma si es necesario) con monitorización de la presión venosa central. En casos graves, se debe considerar la administración de Dopamina.	Arteméter/lumefantrina, mefloquina, natalizumab, vacunas de virus vivos atenuados, pimecrolímús y tacrolímús (tópico), moxifloxacino, agalsidasa alfa y beta, caolín y los antiácidos, insulina y otros anti diabéticos, antihelmínticos, antipsicóticos (fenotiazinas), glucósidos cardiotónicos (p.ej. digoxina), beta-bloqueantes, dapsona, vacunas (inactivadas), equinácea, trastuzumab, antibióticos aminoglucósidos, cimetidina, neostigmina y piridostigmina, tacrolímús sistémico.
4	Interferón alfa 2b	Síntomas: La administración repetida de dosis elevadas de interferón puede producir letargia profunda, astenia, postración y coma.	Manejo: Suspensión del tratamiento y otras medidas de soporte que se consideren necesarias.	Hidroxicloroquina, atorvastatina, tramadol, clozapina, natalizumab, tizanidina, tofacitinib, azatriopina, ganciclovir, hidralazina.