

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, n.º 2 • marzo - abril 2020



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Aspectos de seguridad de la cloroquina y la hidroxiclороquina en el tratamiento de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19).
- Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS

## Aspectos de seguridad de la cloroquina y la hidroxiclороquina en el tratamiento de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ■

En los últimos meses, la evolución de la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), con miles de muertos y el colapso de los sistemas sanitarios en todo el mundo, ha motivado una investigación contra reloj para encontrar un tratamiento eficaz y seguro. Dada la falta de una vacuna disponible a corto plazo, se están investigando medicamentos para combatirla. La cloroquina y la hidroxiclороquina, utilizadas durante décadas para el tratamiento y la prevención del paludismo, así como en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico (LES), han sido incluidas como una de las alternativas de tratamiento en pacientes con infección por la COVID-19.<sup>1</sup> Aunque el grado de evidencia de eficacia es bajo, basado en datos preclínicos y sobre la carga viral del coronavirus SARS-CoV-2, y aunque los datos de seguridad provienen de su uso en otras indicaciones, la hidroxiclороquina (a menudo asociada a la azitromicina)<sup>2</sup> es una

de las opciones terapéuticas propuestas. Con un beneficio clínico por confirmar y, teniendo en cuenta los riesgos conocidos, se recomienda su uso en el contexto de estudios.<sup>3</sup> Están en marcha numerosos estudios y ensayos clínicos en todo el mundo, y en Cataluña varios proyectos de investigación para la prevención y el tratamiento de la enfermedad COVID-19 han recibido financiación del Departamento de Salud.<sup>4</sup> En este número revisamos los principales datos de seguridad de estos fármacos.

### ■ ¿Cuál es el perfil de toxicidad?

En general, la cloroquina y la hidroxiclороquina son bien toleradas. La mayoría de los efectos adversos dependen de la dosis y pueden ocurrir más a menudo con la cloroquina que con la hidroxiclороquina (ver la tabla 1). Los más frecuentes son **prurito, náuseas y cefalea**, pero ambas presentan toxicidad cardiaca y pueden predisponer a **arritmias** graves, el riesgo de las cuales puede aumentar con el uso concomitante de fármacos que alargan el intervalo QT, como la azitromicina (ver más adelante). Otros efectos poco frecuentes, pero que pueden ser graves, son la hipoglucemia, los efectos neuropsiquiátricos, los trastornos hepáticos, las reacciones de hipersensibilidad idiosincráticas y las interacciones farmacológicas, en los cuales la variabilidad genética puede tener un papel importante.<sup>5</sup> La retinopatía se ha asociado al uso prolongado de hidroxiclороquina. Dado su margen terapéutico estrecho, ambos fármacos son tóxicos en caso de sobredosis, sobre todo la cloroquina.

**Tabla 1. Principales efectos adversos de la cloroquina y la hidroxiclороquina**

- **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, diarrea.
- **Dermatológicos:** prurito y erupción cutánea. Raramente se han notificado toxicodermias graves, como erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), síndrome de Stevens-Johnson o una pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- **Cardiacos:** miocardiopatía, trastornos de la conducción y del ritmo (bloqueo auriculoventricular, alargamiento del QTc, *torsade de pointes*, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular).
- **Hematológicos:** anemia hemolítica en pacientes con déficit de G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa).
- **Neuropsiquiátricos:** cefalea, mareo, convulsiones, insomnio, depresión, agitación, ansiedad, agresividad, trastornos del sueño, confusión, alucinaciones.
- **Metabólicos:** hipoglucemia.
- **Oculares:** trastornos de la acomodación, visión difuminada. En tratamientos prolongados se han descrito casos excepcionales de retinopatía asociada a la acumulación del fármaco. Se han notificado casos de lesiones maculares y degeneración macular, que pueden ser irreversibles.
- **Hepatobiliares:** aumento de las enzimas hepáticas o hepatitis.

Ambas han estado implicadas raramente en **reacciones cutáneas graves**,<sup>6</sup> como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) o una pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).<sup>7</sup>

Se han descrito casos de **hipoglucemia grave**, tanto en pacientes con paludismo como con lupus u otras enfermedades crónicas tratados con cloroquina o con hidroxiclороquina.<sup>8</sup> El mecanismo de este efecto (aparte de la hipoglucemia asociada al paludismo) es multifactorial y se ha atribuido a una disminución de la depuración de insulina, un aumento de la sensibilidad en la insulina y un aumento de la liberación de insulina pancreática.<sup>5</sup>

Pueden causar un amplio espectro de **manifestaciones neuropsiquiátricas**, como agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonia, psicosis e ideación suicida. Estos efectos se pueden producir a cualquier edad, durante el uso agudo o crónico, y en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad mental, y se acostumbran a resolver con la retirada del fármaco.<sup>5</sup> Se recomienda mucha precaución en pacientes con una enfermedad mental.

Los antipalúdicos se pueden asociar a una **hemólisis oxidativa**, sobre todo en pacientes con variantes graves de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La primaquina es bien conocida por causar, pero la cloroquina y la hidroxiclороquina son mucho menos propensas a hacerlo. En una revisión de 275 pacientes con enfermedad reumática y déficit de G6PD, no se identificó ningún episodio de hemólisis relacionada con la hidroxiclороquina durante más de 700 meses de tratamiento.<sup>9</sup> Las anomalías hematológicas, como la linfopenia, la eosinofilia y la linfocitosis atípica pueden ser características de reacciones farmacológicas idiosincráticas de mecanismo inmunológico.

La cloroquina y la hidroxiclороquina son metabolizadas por el CYP2D6, cuya expresión cambia entre personas como consecuencia de polimorfismos genéticos.<sup>10</sup> Esta **variabilidad genética** influye en la res-

puesta al tratamiento con estos fármacos, así como en el riesgo de efectos adversos.

Con respecto a su **uso durante la gestación**, los datos disponibles en humanos (más numerosos con cloroquina que con hidroxiclороquina) no han mostrado efectos teratogénicos, pero se recomienda un seguimiento y una vigilancia cuidadosa de la madre y el niño.<sup>11,12</sup>

## ■ Riesgo de alargamiento del intervalo QT e interacciones

La cloroquina y la hidroxiclороquina (pero también la azitromicina y el lopinavir/ritonavir) retrasan la repolarización ventricular y pueden alargar el intervalo QT corregido (QTc) en el electrocardiograma (ECG) con el consecuente riesgo de arritmias ventriculares, como *torsade de pointes* (TdP). Aunque es poco frecuente, este riesgo puede aumentar en los pacientes que reciben estos tratamientos de manera concomitante. La toxicidad cardiaca depende de la dosis y los casos de arritmias graves se han descrito sobre todo con sobredosis, pero también a dosis terapéuticas.

Algunos pacientes pueden tener un **riesgo elevado** de arritmia ventricular, como los que tienen un **síndrome de QT largo**. Este fenómeno se puede ver exacerbado en pacientes de edad avanzada, con otras patologías cardiacas (miocardiopatía, procesos isquémicos, insuficiencia cardiaca congestiva o bradicardia) u otras enfermedades (diabetes, alteraciones electrolíticas, hipoglucemia o insuficiencia renal).

Dada la limitada experiencia con la combinación de hidroxiclороquina con azitromicina en pacientes con la COVID-19 y el posible uso en pacientes con enfermedad cardiaca o tratados con otros fármacos que retrasan la repolarización, se recomienda vigilar el intervalo QTc basal y de manera periódica durante el tratamiento.<sup>13,14</sup> Hace falta corregir la hipopotasemia y, si es posible, evitar o minimizar el uso de otros fármacos que alargan el QT. Algunos fármacos de uso frecuente que alargan el QT son sobre todo an-

tiarrítmicos (amiodarona), antiinfecciosos (macrólidos, quinolonas), antidepressivos (citalopram, escitalopram), antipsicóticos (quetiapina, risperidona), antieméticos (metoclopramida), antihistamínicos H<sub>1</sub> (hidroxizina) y diuréticos, entre otros.<sup>15,16</sup>

Con respecto a otras interacciones, la eficacia de algunos antiepilépticos se puede ver disminuida y su combinación con **fármacos que reducen el umbral convulsivo** (mefloquina, antidepressivos) puede aumentar el riesgo de convulsiones. Por otra parte, el uso concomitante con medicamentos **hipoglucemiantes** puede aumentar el efecto hipoglucemiante, y con **ciclosporina** pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Los **antiácidos** pueden reducir la absorción de hidroxiclороquina y se tiene que espaciar la administración (unas cuatro horas), y la **cimetidina** puede retrasar la excreción de hidroxiclороquina.

Entre el pasado 1 de marzo y el 26 de abril, el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña ha recibido y evaluado siete casos de sospechas de reacciones adversas en que los pacientes habían recibido hidroxiclороquina como tratamiento para la COVID-19. En cuatro de los casos se describen trastornos cardíacos: un caso mortal de tormenta arrítmica con choque cardiogénico y tres muertes súbitas (una de las cuales con alargamiento del intervalo QT en una persona adulta). En todos los casos, además de la neumonía por el coronavirus SARS-CoV-2, la mayoría en pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades, como causa de la muerte, se ha valorado la posibilidad de que se tratara de muertes de origen cardíaco y la causalidad de los medicamentos. En los cuatro, los pacientes habían recibido hidroxiclороquina en combinación con otros fármacos que también pueden alargar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares (azitromicina, lopinavir/ritonavir, levofloxacina, tacrolimús, metoclopramida, propofol, risperidona o quetiapina).

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha alertado de este riesgo en pacientes tratados de la COVID-19 con hidroxiclороquina.<sup>17,18</sup>

## ■ Conclusiones

El uso de cloroquina o hidroxiclороquina para el tratamiento o la prevención de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 actualmente se basa principalmente en datos *in vitro* y estudios limitados en humanos. Aunque estos datos han abierto perspectivas alentadoras, no demuestran que sean fármacos efectivos en el manejo de los pacientes infectados y hacen falta estudios clínicos de calidad metodológica. Hay que ser conscientes de los diversos efectos adversos potencialmente graves, especialmente los cardíacos, con la utilización de estos medicamentos y que desconocemos la relación beneficio-riesgo de su uso en el tratamiento de la COVID-19. La selección cuidadosa de los

pacientes y su seguimiento de cerca puede evitar los posibles riesgos del tratamiento.

Recordar que en el contexto actual de pandemia los medicamentos se están utilizando en condiciones de incertidumbre, tanto con respecto a la eficacia como a la seguridad. Puede notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes con la COVID-19, sobre todo las graves o inesperadas, a través de [www.targetagroga.cat](http://www.targetagroga.cat).

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-28-3-2020.pdf?x53433>
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 20 de marzo.
3. European Medicines Agency. EMA/170590/2020. COVID-19 chloroquine hydroxychloroquine only be used clinical trials emergency use programmes. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf)
4. <https://web.gencat.cat/ca/actualitat/detall/4-milions-deuros-19-projectes-de-recerca-i-innovacio-contra-la-Covid-19>
5. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020; 8 de abril.
6. Reacciones adversas cutáneas graves por fármacos. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2019;17:1-3. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletn\\_farmacovigilancia/documents/axius/bfv\\_v17\\_n1e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletn_farmacovigilancia/documents/axius/bfv_v17_n1e.pdf)
7. Centre d'Informació en Línia de Medicaments de l'AEMPS (CIMA). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/84978/FT\\_84978.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/84978/FT_84978.pdf)
8. El-Solia A, Al-Otaibi K, Ai-Hwiesh AK. Hydroxychloroquine-induced hypoglycaemia in non-diabetic renal patient on peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep*. 2018; 18 de abril.
9. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:481-85.
10. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:184-90.
11. Kaplan YC, Koren G. Use of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding: An update for the recent coronavirus pandemic (COVID-19). *Maternal Int J*. 2020;1:9.
12. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 23 de marzo.
13. Comissió Assessora per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut. Algoritme de seguiment dels pacients COVID-19. Disponible en: [https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/algoritme-detecio-tractament-pneumonies-comunitat.pdf](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/algoritme-detecio-tractament-pneumonies-comunitat.pdf)
14. Comissió Assessora per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut. Ús extrahospitalari de la hidroxiclороquina Recomanacions per a l'inici i seguiment del tractament amb hidroxiclороquina en la pneumònia per SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari. Disponible en: [https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/us-extrahospitalari-hidroxiclороquina.pdf](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/us-extrahospitalari-hidroxiclороquina.pdf)
15. Riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias cardíacas por fármacos. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2010;8:13-15. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletn\\_farmacovigilancia/documents/axius/bfv\\_vo8\\_n4e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletn_farmacovigilancia/documents/axius/bfv_vo8_n4e.pdf)
16. Medicaments amb risc d'allargament de QT. Disponible en: [www.credible-meds.org/](http://www.credible-meds.org/)
17. AEMPS. Nota informativa: Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI\\_MUH\\_FV-7-2020-Hidroxiclороquina.pdf?x50414](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-7-2020-Hidroxiclороquina.pdf?x50414)
18. Bonow RO, Hernandez AF, Turakhia M. Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. *JAMA Cardiol*. 2020; 1 de mayo.

# Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS ■

## Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y vínculo)	Riesgos	Recomendaciones
<p><b>Acetato de ciproterona en dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma.</b> Nuevas restricciones de uso</p> <p>17 de febrero de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2020005</a></p>	<p>Se ha confirmado el riesgo de meningioma (único o múltiple) en dosis de 25 mg/día o superiores de acetato de ciproterona. Este riesgo se considera bajo y aumenta con el incremento de la dosis acumulada de ciproterona. La mayoría de los casos se han presentado con dosis altas durante periodos prolongados, pero también se han identificado casos con tiempos más cortos de tratamiento a dosis altas.</p> <p>Los datos no muestran riesgo de meningioma con tratamientos que incluyen la ciproterona en dosis bajas (1 o 2 mg) combinada con etinilestradiol o valerato de estradiol.</p>	<p>El acetato de ciproterona como monofármaco sólo se tendría que utilizar en las dosis más bajas posibles y cuando otras alternativas no se puedan utilizar o resulten ineficaces. No hay nuevas restricciones en el uso en el cáncer de próstata.</p> <p>Por precaución, se recomienda evitar los tratamientos en dosis bajas de ciproterona en combinación con estinilestradiol o valerato de estradiol en pacientes con meningioma o con antecedentes.</p> <p>Hay que vigilar la aparición de síntomas de meningioma y la suspensión permanente del tratamiento en caso de diagnóstico.</p>
<p><b>Domperidona: Suspensión de la indicación en pediatría</b> y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes</p> <p>25 de febrero de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2020006</a></p>	<p>Los resultados de un ensayo clínico no muestran diferencias en la eficacia de la domperidona en comparación con un placebo, utilizada como terapia adicional a la rehidratación en el alivio de náuseas y vómitos agudos en niños de menos de doce años.</p>	<p>Sólo está indicada en adultos y adolescentes de doce años o más y con un peso de 35 kg o más.</p> <p>Se recuerda que hay que utilizarla en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible y que está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave, y en aquellos con trastornos de conducción cardíaca, en particular el alargamiento del intervalo QTc.</p>
<p><b>La AEMPS informa de que ningún dato indica que el uso de ibuprofeno agrave las infecciones por la COVID-19</b></p> <p>16 de marzo de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2020014</a></p>	<p>Actualmente se está evaluando en la UE la posible relación entre el agravamiento de infecciones con ibuprofeno y ketoprofeno.</p>	<p>Se recuerda el uso de paracetamol como primera elección para el tratamiento sintomático de la fiebre.</p>
<p><b>Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el eje renina-angiotensina e infección por la COVID-19</b></p> <p>16 de marzo de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2020015bis</a></p>	<p>Ante las informaciones que sugieren que los IECA y ARA II podrían ser un factor de riesgo de gravedad de la infección por la COVID-19 o que los ARA II podrían actuar como protectores, la AEMPS informa de que no hay evidencias clínicas que justifiquen cambios en los pacientes tratados con estos medicamentos.</p>	<p>Se recomienda no modificar los tratamientos con IECA y ARA II en pacientes con la COVID-19.</p>
<p><b>Eutirox® (levotiroxina): información sobre la comercialización de la nueva formulación del medicamento</b></p> <p>6 de abril de 2020</p> <p><a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2020021</a></p>	<p>El 1 de abril de 2020 se ha iniciado la comercialización de una nueva formulación de Eutirox®, la cual reemplazará progresivamente lo existente.</p> <p>El cambio de formulación sólo afecta a sus excipientes: es más estable y no contiene lactosa.</p>	<p>Se recomienda informar a los pacientes sobre este cambio y de los síntomas sugestivos de ligero desequilibrio tiroideo.</p> <p>El cambio no implica necesariamente un aumento en los controles clínicos y/o analíticos habituales, pero hace falta especial vigilancia en determinados grupos de población (pacientes con cáncer de tiroides o enfermedades cardiovasculares, mujeres embarazadas, niños y enfermos de edad avanzada).</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

**Comité editorial** Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones y bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>