

BOLETÍN

Número cincuenta. Mayo 2020. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 LA PRECISIÓN TERMINOLÓGICA Y LA NO NOTIFICACIÓN DE REACCIONES AVERSAS A MEDICAMENTOS

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- LA SEGURIDAD DE CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA Y AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

LA PRECISIÓN TERMINOLÓGICA Y LA NO NOTIFICACIÓN DE REACCIONES AVERSAS A MEDICAMENTOS

Hace más de 30 años Inman&Weber (*Monitoring for Drug Safety, 2nd ed.*) describían las razones por las que no se comunicaban las reacciones adversas inducidas por los medicamentos (RAM) y las denominaban los “siete pecados capitales”: Complacencia, Miedo a las demandas legales, Culpa, Ambición por publicar, Ignorancia de los requerimientos necesarios, Timidez y Letargia.

Desde entonces los Sistemas de Farmacovigilancia han ganado mucho en organización y sobre todo en accesibilidad para los profesionales. Por ello, una parte de las razones, y por tanto de la vigencia de los pecados capitales, puede haber evolucionado. Sin embargo, la infranotificación continúa siendo generalizada y cabría preguntarse si además de las razones mencionadas hay otra/otras, no contempladas en su momento.

Analizando dichas posibles razones, cabe decir que, actualmente, todo estudiante de grado sanitario de nuestras universidades tiene en su formación un contenido importante de farmacología, unos grados más y otros menos, e incluso en alguna de sus materias, dentro de los resultados de aprendizaje que se deben lograr, y cuya consecución es evaluada, se dice:

(El estudiante) Conoce el procedimiento de regulación de medicamentos y en concreto la vigilancia de su seguridad, asume la responsabilidad social de comunicar las reacciones adversas y colabora con o recibe información del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Si esto es así, y no hay por qué dudarlo, cabría preguntarse por qué el estudiante, cuando transcurridos unos años, trabaja como enfermera/o, médica/o o farmacéutica/o, pare-

ce que hubiera olvidado dicho aprendizaje. ¿Será que nunca lo aprendió? o ¿será que aprendió mal (o quizás demasiado bien) el concepto de reacción adversa a medicamentos? A este respecto, la OMS define **Efecto secundario** como: “cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que ocurre a dosis normalmente utilizadas en la especie humana y que se relaciona con la acción farmacológica del medicamento”. **Efecto colateral**: Efectos causados por una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica, así como los efectos que ocurren como consecuencia de la misma acción farmacológica, pero en otro tejido diferente del deseado. **Error de medicación**: Fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente.

Por otra parte, cuando al estudiante se le explican las reacciones adversas, una terminología común es la utilización de la clasificación de Rawlins: tipo A (*augmented*), cuyo mecanismo es farmacológico, predecibles, dosis-dependientes, frecuentes y detectadas en los ensayos clínicos pre-comercialización. Tipo B (*bizarre*), mecanismo no-farmacológico, impredecibles, no dosis-dependientes, raras y no detectadas en los ensayos pre-comercialización.

Pudiera ser, y es una hipótesis, que el estudiante se pierda en la profusión terminológica aprendida en las clases de farmacología y que cuando ejerce de profesional, identifique como RAM únicamente las reacciones de mecanismo no-farmacológico, que ve raramente y que por ello comunica raramente. Las otras RAM son, para él, efectos secundarios o colaterales, que pensará para qué notificar, si son conocidas. De hecho, en las revistas biomédicas escritas en español, cuando se describe un medicamento, es raro encontrar

el término efecto adverso y mucho más común el de efecto secundario.

Parece que se quisiera ser preciso terminológicamente y no se tuviera en cuenta que el Parlamento Europeo, en su Directiva y Reglamento 2010/84 sobre farmacovigilancia, define reacción adversa como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, primando con ello el punto de vista del paciente, que es quien la sufre, y no el del profesional, que es quien la observa. Incluso en la trasposición a la legislación española, RD 577/2013, artículo 6.1, dice: “los profesionales sanitarios tienen la obligación de no-

tificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos autorizados”, sin hacer distinciones entre efectos aumentados, raros, secundarios o colaterales. Además, en el art. 2.7 dice:” Los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente se consideran reacciones adversas”.

Por tanto, en aras del interés de la seguridad del uso de medicamentos por los pacientes, y en el contexto no-universitario, es hora de olvidar clasificaciones y precisiones terminológicas, lo que (al paciente) le hace daño y no desea, en relación con un medicamento, es adverso y debería comunicarse.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

LA SEGURIDAD DE CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA Y AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La pandemia por el virus SARS-CoV-2, causante del COVID-19, ha llevado a una rápida investigación de posibles opciones terapéuticas que pueden mejorar el pronóstico, pero para las que la seguridad y eficacia aún no se ha establecido en dicha indicación. Entre otras se incluyen: cloroquina/hidroxicloroquina. Especialmente, la hidroxicloroquina ha sido propuesta como una terapia prometedora debido a sus propiedades antiinflamatorias y antivirales. Este fármaco, conocido por sus efectos inmunosupresores y antipalúdicos, se ha incluido en muchos algoritmos de tratamientos solo o en combinación con azitromicina.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina?

Junto con los efectos adversos comunes como prurito, náuseas y cefalea, la cloroquina e hidroxicloroquina pueden predisponer a los pacientes a arritmias potencialmente mortales, un efecto que podría aumentarse con el uso concomitante de azitromicina. Otros efectos poco frecuentes, pero graves, incluyen: hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos, reacciones de hipersensibilidad idiosincrática e interacciones farmacológicas, con la variabilidad genética jugando un papel muy importante en cada una de ellas (1).

Prolongación del intervalo QT

La cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina individualmente pueden provocar rara vez una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente mortal, a menudo en el contexto de una prolongación del intervalo QT. Sin embargo, los efectos de su combinación sobre este riesgo, particularmente en pacientes críticos, no están claros (2).

La cloroquina, bloquea los canales I_{kr} , la principal corriente iónica responsable de la repolarización ventricular, prolonga el intervalo QT; y como consecuencia puede causar taquicardia ventricular polimórfica, *torsades de pointes*. Un ensayo clínico fase IIB de 81 pacientes, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de dosis altas de cloroquina (600mg/12h durante 10 días), frente a dosis bajas (450 mg/12h 1 día y

¿Por qué notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a fármacos utilizados en el tratamiento de COVID-19?

La información acerca de COVID-19 es limitada, incluyendo las interacciones con fármacos que los pacientes pudieran estar tomando. Al comunicar las sospechas de efectos adversos a cualquier medicamento utilizado en el contexto de COVID-19, los profesionales sanitarios y los pacientes pueden proporcionar evidencia valiosa para tomar decisiones sobre el uso seguro y efectivo de los medicamentos a medida que evoluciona la pandemia.

¿Qué pasa con mi notificación?

La AEMPS, junto con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, están monitorizando de cerca cualquier señal de seguridad nueva o emergente en relación con los fármacos utilizados en pacientes con COVID-19. Cuando se estima necesario, la AEMPS puede tomar las medidas regulatorias apropiadas y comunicar los riesgos asociados (<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20200522.pdf?x71164>)

450mg/24h durante 4 días), en pacientes con infección respiratoria grave por SARS-CoV-2, mostró que las dosis altas se asociaron a una tasa de mortalidad más alta, especialmente cuando se asociaban con azitromicina y oseltamivir. Se diseñó para reclutar 440 pacientes y se detuvo con 81 pacientes. El día 13 de tratamiento, la letalidad fue del 39% (16 de 41 pacientes), en el grupo de dosis altas, frente a 15% (6 de 40), en el de dosis bajas. El grupo de dosis altas presentó más casos de intervalo QTc >500ms (7 de 37), comparado con el grupo de dosis bajas (4 de 36). Este estudio concluyó que no se debe recomendar el uso de cloroquina a altas dosis para el tratamiento del SARS-CoV-2. (3).

La capacidad de la hidroxicloroquina para prolongar la repolarización ventricular está menos documentada, pero se han descrito casos de prolongación del intervalo QT y síncope con el tratamiento crónico (1). Este efecto es dosis-dependiente.

La azitromicina también prolonga ligeramente el intervalo QT, posiblemente por diferentes mecanismos. Es conocido que incrementa el riesgo de *torsades de pointes* (4) y muerte súbita (5), pero el riesgo absoluto es bajo. La edad avanzada y el sexo femenino han sido implicados como factores de riesgo. El riesgo de su uso en combinación con cloroquina o hidroxiclороquina se desconoce, ya que los datos que evalúan la seguridad de esta combinación, en particular en pacientes críticos, son limitados.

En una cohorte de pacientes, Bessiere et al encontraron que 37 de 40 pacientes (93%) presentaron alargamiento del intervalo QTc con hidroxiclороquina, sola o en combinación con azitromicina. Entre los pacientes tratados con hidroxiclороquina más azitromicina, 6 de 18 (33%) tuvieron un QTc \geq 500 ms, versus 1 de 22 (5%) de los que recibieron hidroxiclороquina sola ($p=0.03$) (6).

Similarmente, en la cohorte publicada por Mercurio et al, que incluyó a 90 pacientes con COVID-19, ingresados en un hospital de Boston, se encontró que 7 de 37 (19%), de los que recibieron hidroxiclороquina sola, y 11 de 53 (21%), de los que la recibieron asociada a azitromicina, presentaron un QTc \geq 500 ms. Un paciente presentó *torsades de pointes* (7).

Por otro lado, los pacientes con infección por COVID-19 tienen factores de riesgo de síndrome de QT largo. La hipopotasemia, en el rango 3,0-3,4 mmol/L, es frecuente. La fiebre amplifica el bloqueo de los canales I_{Kr} , producido por fármacos (como la cloroquina), y se ha sugerido el incremento en la interleukina-6, que se ve en la infección por COVID-19, como un mecanismo de prolongación del intervalo QT asociado a la inflamación (2).

Hasta que este riesgo se evalúe mejor en el contexto de la pandemia, se recomienda monitorizar el intervalo QT en pacientes con COVID-19, tratados con cloroquina o hidroxiclороquina, solas o en combinación con azitromicina. Los mecanismos para minimizar este riesgo incluyen (2):

- Realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento si es posible. Si QTc es >500 ms, o con *torsades de pointes* o síndrome congénito de QT largo conocido, no iniciar la terapia;
- Evitar fármacos concomitantes no esenciales que prolonguen el intervalo QT;
- Suplementar potasio a >4 mmol/L;
- Si QTc basal es largo (> 480 ms), realizar un electrocardiograma cada 2-4 horas después de la dosis inicial, y si es posible, monitorizar el ritmo cardíaco. Considerar suspender la terapia si QTc es >520 ms;
- Mientras dura el tratamiento continuar monitorizando el electrocardiograma (por ejemplo, cada dos días)

En resumen, en pacientes con COVID-19, que presenten QTc \geq 500 ms, el tratamiento con hidroxiclороquina/cloroquina, solas o combinadas con azitromicina, no debe recomendarse, a menos que haya claros beneficios asociados con sus efectos antiinflamatorios o antivirales, si bien todavía no se han demostrado clínicamente.

Es cierto que, en las unidades de cuidados intensivos, el QTc se puede monitorizar fácilmente en pacientes que reciben hidroxiclороquina, sola o asociada con azitromicina, pero

hay que señalar el potencial riesgo asociado con el uso generalizado de estos fármacos, en pacientes ambulatorios con sospecha o infección conocida por COVID-19.

CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA: Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxiclороquina se han notificado 12 casos de arritmias cardíacas (en 6 casos se describe Síndrome de QT largo). 7 casos han sido mortales (4 casos muerte súbita). De los 7 casos mortales, 3 casos presentaban antecedentes cardíacos relevantes, todos eran pacientes de edad avanzada, excepto un adulto joven sin antecedentes patológicos conocidos. Todos los pacientes presentaban una infección por COVID-19, que requirió ingreso hospitalario, y tres casos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los 7 casos mortales recibían hidroxiclороquina junto con otros fármacos; azitromicina (6 casos), lopinavir/ritonavir (4 casos), tacrolimus + levofloxacino (1 caso) y quetiapina + risperidona (1 caso).

Efectos neuropsiquiátricos

La cloroquina e hidroxiclороquina se han asociado con una gran variedad de manifestaciones neuropsiquiátricas, entre las que se incluyen: agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonía, psicosis e ideación suicida. Estas reacciones pueden ocurrir a todas las edades, durante el tratamiento crónico o agudo, y en pacientes con o sin enfermedad mental. Se suelen resolver al suspender el fármaco, aunque podrían no resolverse rápidamente (1). Entre los factores de riesgo se encuentran: antecedentes de trastornos psiquiátricos del paciente o familiares, consumo de alcohol, sexo femenino, uso concomitante con inhibidores de CYP3A4, que pueden prolongar la semivida de la hidroxiclороquina, o glucocorticoides a dosis baja (Tabla 1) (8).

Tabla 1. Factores de riesgo que predisponen a reacciones neuropsiquiátricas con hidroxiclороquina

Antecedentes de trastornos psiquiátricos
Historia familiar de trastornos psiquiátricos
Sexo femenino
Peso corporal bajo
Alcohol
Dosis $> 6,5$ mg/Kg/día
Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4
Uso concomitante con dosis bajas de glucocorticoides

Tomada de Mascolo A et al⁴.

La hidroxiclороquina puede cruzar la barrera hematoencefálica, logrando concentraciones 10 a 20 veces mayores que las concentraciones plasmáticas. Se han propuesto varios mecanismos para explicar el comienzo de estos efectos neuropsiquiátricos, entre éstos, un desequilibrio colinérgico relacionado con la inhibición de la colinesterasa por la cloroquina, la acumulación de metabolitos tóxicos de la hidroxiclороquina en el lisosoma y la baja regulación de la glicoproteína P en la barrera hematoencefálica (8).

CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA: Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxiclороquina, se han notificado 6 casos

graves de trastornos psiquiátricos: suicidio consumado (3), psicosis aguda con intento de suicidio (1), un caso de comportamiento psicótico y agresividad (1) y un caso de agresividad y trastorno conductual (1).

De los 6 casos, 3 no tenían antecedentes psiquiátricos, en los otros 3 se desconoce. Todos eran hombres. 5 casos eran mayores de 70 años, 1 caso tenía 43 años y otro caso 26 años. 4 pacientes recibieron una dosis de carga de 400mg/12h el primer día, seguido de 200mg/12h. Los otros 2 pacientes recibieron 400mg/24h, sin dosis de carga. En un caso su tratamiento prehospitalización incluía pregabalina y tapentadol, fármacos para los que se han descrito pensamientos y comportamientos suicidas.

Hasta la fecha, no se han notificado casos de suicidio consumado o intento de suicidio asociados a la hidroxiclороquina, en otros países en la Unión Europea.

Hipoglucemia

La cloroquina e hidroxiclороquina se han asociado con hipoglucemia grave en pacientes con o sin diabetes. Pueden afectar a la hemostasia de la insulina por diferentes mecanismos: disminuyen el aclaramiento de la insulina, mayor sensibilidad a la insulina y mayor liberación de la insulina pancreática (1). La hipoglucemia puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, se han notificado casos después de la primera dosis (9) o 16 años después (10). En caso de hipoglucemia grave el tratamiento con cloroquina e hidroxiclороquina debe suspenderse.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia no se ha notificado ningún caso de hipoglucemia.

Reacciones adversas de mecanismo inmunológico

La cloroquina e hidroxiclороquina han sido implicadas, raramente, en reacciones adversas cutáneas graves, como Síndrome Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (11) y DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (12). Estas reacciones deben considerarse en pacientes con fiebre de inicio reciente, exantema o mucositis, en las semanas posteriores al inicio del tratamiento, particularmente, cuando se acompañan de nuevas alteraciones hematológicas (linfopenia, eosinofilia o linfocitosis atípica) o lesión hepática o renal inexplicable (1).

CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA: Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxiclороquina se han notificado 2 casos de DRESS. En ambos casos, además de la hidroxiclороquina hay otros fármacos sospechosos, por lo que es difícil establecer una relación de causalidad solamente para hidroxiclороquina.

Efectos hematológicos

Generalmente, los fármacos antipalúdicos se asocian con anemia hemolítica, particularmente en pacientes con déficit de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD). Es bien conocido para la primaquina, pero es menos probable para cloroquina e hidroxiclороquina. Un estudio retrospectivo de 275 pacientes reumáticos, con deficiencia de G6PD, no encontró una correlación entre el uso de hidroxiclороquina y hemólisis, durante más de 700 meses de tratamiento (13).

Recientemente, se ha publicado el primer caso de crisis hemolítica grave en un paciente, con déficit de G6PD e infección grave por COVID-19, tratado con hidroxiclороquina. Los autores consideran que la infección por COVID-19 pudo desencadenar la crisis hemolítica y la hidroxiclороquina empeorarla (14).

CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA: Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020, para hidroxiclороquina se ha notificado dos casos de anemia hemolítica; se desconoce si presentaban déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Efectos hepáticos

La insuficiencia hepática se ha descrito hasta en un 60% de los pacientes con SARS. En los estudios que evalúan las características clínicas de los pacientes con COVID-19 encontraron que el 2-11% de los pacientes tenían comorbilidades hepáticas, y el 14-53% notificaron elevaciones de las transaminasas durante la progresión de la enfermedad. El daño hepático es más prevalente en casos de COVID-19 grave que en los leves. Por otra parte, en pacientes con infección por coronavirus, el daño hepático puede estar directamente causado por la infección viral de las células hepáticas. Aproximadamente, el 2-10% de los pacientes con COVID-19 presentan diarrea, y se ha detectado SARS-CoV-2 RNA en muestras de heces y sangre. Todo esto implica la posibilidad de exposición viral en el hígado (15).

La hepatotoxicidad asociada a hidroxiclороquina es poco común. El aumento de las enzimas hepáticas se ha descrito en < 1% de los pacientes, aunque el porcentaje puede llegar al 50% en pacientes con enfermedad hepática crónica. (16). Se ha descrito un caso de una paciente de 29 años con COVID-19 que después de dos dosis de hidroxiclороquina 400mg, presentó un incremento de 10 veces los niveles de las transaminasas. Después de 5 días de la suspensión de la hidroxiclороquina, los niveles se normalizaron (17).

CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA: Desde 1 marzo/2020 hasta 10 mayo/2020 se han notificado 85 casos de trastornos hepáticos para hidroxiclороquina: hepatitis (78), hiperbilirrubinemia (6), lesión hepatocelular (2), lesión hepática mixta (2), hipertransaminasemia (2) y hepatitis colestásica (1). 83 casos son graves. Las reacciones ocurrieron entre 2 y 30 días tras el inicio del tratamiento con hidroxiclороquina. Los pacientes tenían entre 9 y 89 años, y 69 (81,2%) eran hombres. En 14 casos los pacientes se habían recuperado de la reacción, 43 estaban en recuperación, y el resto no se habían recuperado o el desenlace es desconocido. Solamente en 2 casos la hidroxiclороquina consta como único fármaco sospechoso y en el resto se tomó en combinación con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que de los 85 casos, 81 proceden de un único centro de farmacovigilancia, dónde uno de los hospitales tiene implantado un sistema de vigilancia activa, que consiste en la revisión de resultados analíticos para detectar posibles reacciones adversas.

Interacciones farmacológicas

El efecto de la cloroquina y de la hidroxiclороquina sobre otros fármacos (y viceversa) es una consideración clínica importante, ya que ambos fármacos son sustratos de enzi-

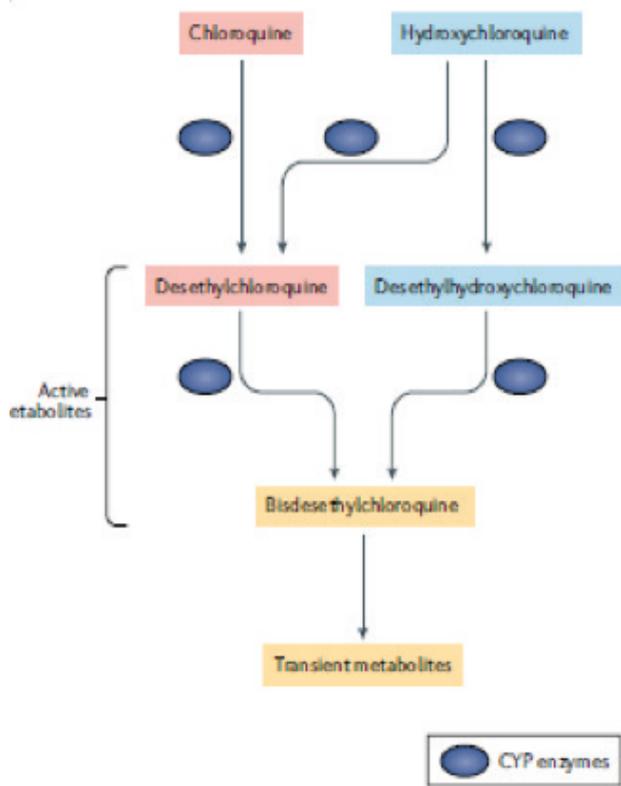


Figura 1 Las enzimas del CYP P450 median la dealquilación de cloroquina e hidroxicloroquina (Tomada de Schrezenmeier et al.)

mas del citocromo P450 (enzimas responsables del metabolismo de muchos fármacos) y por lo tanto pueden interferir con otros fármacos.

Las enzimas CYP catalizan la dealquilación de cloroquina e hidroxicloroquina a metabolitos farmacológicamente activos (figura 1). Las enzimas CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6 and CYP1A1 pueden metabolizar a la cloroquina, y la contribución de cada isoforma puede variar entre individuos. De hecho, se ha descrito que las concentraciones sanguíneas de hidroxicloroquina pueden variar (18).

En términos de otros fármacos, la hidroxicloroquina influye en los niveles del metoprolol, al competir por la misma enzima CYP, CYP2D6. Como resultado, la concentración plasmática máxima del metoprolol aumenta un 72% debido a una inhibición de CYP2D6 por la hidroxicloroquina (19). Curiosamente, los niveles de otros fármacos que también son metabolizados por CYP2D6, como el dextrometorfano, no aumentan durante el tratamiento con hidroxicloroquina.

La administración conjunta de hidroxicloroquina con tamoxifeno se ha asociado con un mayor riesgo de toxicidad en el ojo, debido a la inhibición sinérgica de enzimas lisosomales en las células epiteliales de la retina. Por este motivo, la combinación de hidroxicloroquina o cloroquina con tamoxifeno debería limitarse a 6 meses (18).

A diferencia de la eritromicina y de la claritromicina, la azitromicina presenta una débil inhibición de las enzimas del citocromo P450 y de las proteínas transportadoras de fármacos, como la glicoproteína P, por lo que es poco probable que precipite interacciones farmacológicas clínicamente importantes, a nivel farmacocinético. Sin embargo, hay que tener en cuenta, el efecto aditivo, en la prolongación del intervalo QT, de la azitromicina con cloroquina e hidroxicloroquina.

Otros efectos adversos

Las reacciones adversas durante el tratamiento a largo plazo con hidroxicloroquina incluyen retinopatía, neuropatía, miopatía vacuolar, cardiomiopatía restrictiva y alteraciones de la conducción cardíaca. Estos riesgos son insignificantes en el contexto del tratamiento para SARS-CoV-2, pero pueden ser relevantes si se usan para la profilaxis extendida.

Conclusión

Actualmente, el uso de hidroxicloroquina o cloroquina y azitromicina para el tratamiento o prevención de la infección por SARS-CoV-2, se basa en datos *in vitro* y en estudios débiles en humanos. Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta las posibles reacciones adversas asociadas a estos fármacos que, aunque raras, pueden ser graves.

(1) Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Apr 8. pii: cmaj.200528. doi: 10.1503/cmaj.200528

(2) Funck-Brentano C, Salem JE, Nguyen LS, Drici MD, Roden DM. Response to the editorial "COVID-19 in patients with cardiovascular diseases": Covid-19 treatment with hydroxychloroquine or chloroquine and azithromycin: A potential risk of Torsades de Pointes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Apr 15. pii: S1875-2136(20)30092-9.

(3) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e208857.

(4) Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1579-1582

(5) Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881-1890

(6) Bessièrre F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol*. 2020 May 1. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1787

(7) Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834

(8) Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C, Berrino L. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology*. 2018; 26(5):1141-1149.

(9) Johnson A, Eck LM. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia [poster P3-471]. *Endocr Rev*. 2011; 32.

(10) Narwani V, Levine AC, Cheesman KC. Hydroxy-chloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia after 16 years of hydroxychloroquine use [poster]. *Endocr Rev*. 2018; 39.

(11) Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jul; 26(5):457-8.

- (12) Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, Wright D, Patel DB, Goldberg LH. Pustular DRESS Syndrome Secondary to Hydroxychloroquine With EBV Reactivation. *J Drugs Dermatol*. 2019 Feb 1; 18(2):207-209.
- (13) Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis care & research*. 2018 Mar; 70(3):481-5.
- (14) Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/ejh.13432.
- (15) Chao Zhang, Lei Shi, Fu-Sheng Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *www.thelancet.com/gastrohep* Vol 5 May 2020. Published Online March 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- (16) Giner-Galvan V, et al. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2007 (26):971-2.
- (17) Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr 17. doi: 10.4269/ajtmh.20-0276
- (18) Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar; 16(3):155-166.
- (19) Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;49(6):549-54.

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmacozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono: 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103
Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia