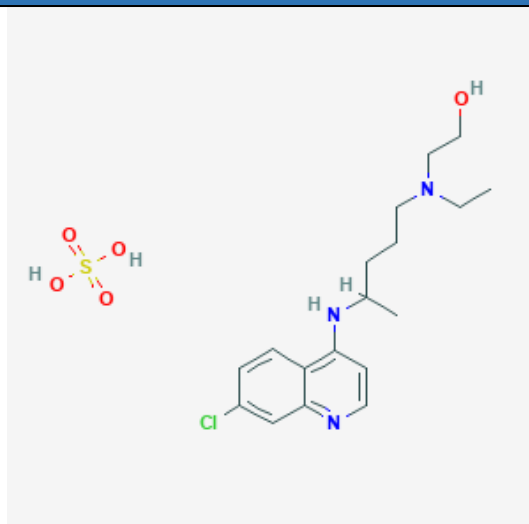


FICHA TÉCNICA RACIM	
Fecha realización:	03-mayo-2020
Versión 1:	03-mayo-2020

HIDROXICLOROQUINA, SULFATO DE



Estructura química del sulfato de hidroxicloroquina

Fórmula química: $C_{18}H_{28}ClN_3O_5S$

1. FAMILIA QUÍMICA: Aminoquinolinas. Se usa como sulfato de hidroxicloroquina.

2. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS:

El sulfato de hidroxicloroquina es un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o con algo de olor. Fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter. La solución al 1% en agua tiene un pH de 3,5 a 5,5.

Peso molecular: 434,0.

Existe en dos formas cristalinas, la forma más común funde aproximadamente a 240 °C y la otra a unos 198 °C.

100 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalen aproximadamente a 77 mg de hidroxicloroquina base.

3. CONSERVACIÓN: Entre 15 y 30°C, en recipientes protegidos de la luz y bien cerrados.

4. CLASE FARMACOLÓGICA (Código ATC):

P01BA Productos antiparasitarios. Antiprotozoarios. Antimaláricos.

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Antiprotozoo. Antirreumático. Inmunomodulador.

6. MECANISMO DE ACCIÓN:

- ✓ **Antiprotoso** (antipalúdico): se une al ADN interfiriendo en la síntesis de proteínas del parásito. Es captado por las vacuolas del parásito en el eritrocito. Incrementa el pH de las vesículas interfiriendo con el metabolismo fosfolipídico. Inhibe la etapa eritrocítica del desarrollo del plasmodio, produciendo toxicidad selectiva sobre el parásito (en tratamiento supresor). Se ha reportado resistencia.
- ✓ **Antirreumático**: tiene cierta actividad inmunosupresora, inhibiendo la producción del factor reumatoideo y los reactantes de fase aguda. Se acumula en las células, estabilizando la membrana lisosomal e inhibiendo la actividad de ciertas enzimas incluyendo colagenasas y proteasas que causan ruptura del cartílago. Además, puede antagonizar a la histamina y a la serotonina y suprimir los efectos de la prostaglandina por inhibición de la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina F2alfa.
- ✓ **Inmunomodulador**: El mecanismo por el cual la hidroxiclороquina ejerce su efecto inmunomodulador es complejo y no completamente aclarado. Se acepta que controla el proceso de autoinmunidad por varias vías, dentro de lo que se destaca su capacidad por interferir con la presentación de autoantígenos, bloquear la respuesta de linfocitos T inducida por antígenos, disminuir la producción de mediadores inflamatorios e inhibir la activación de los receptores *Toll-like* (TLR).

7. INDICACIONES APROBADAS POR ANMAT y FDA

- ✓ Malaria (profilaxis y tratamiento).
- ✓ Artritis reumatoidea aguda o crónica
- ✓ Lupus eritematoso sistémico y discoide crónico

8. VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral: comprimidos, administrados con las comidas o con un vaso de leche para evitar los efectos gastrointestinales.

9. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS:

Comprimidos recubiertos de 200 mg de sal (155 mg de base) por 30 y 60 unidades. En caso de necesitar preparar suspensiones orales magistrales extemporáneas, ver Anexo.

10. CONDICIÓN DE EXPENDIO: Bajo receta

11. POSOLGÍA:

- ✓ **Malaria**

Adultos	Profilaxis	400 mg de sulfato (310 mg de base) a intervalos de 1 semana exacta.
	Tratamiento	Comenzar con 800 mg, seguidos de 400 mg a las 6 a 8 h, y con 400 mg una vez al día en el segundo y tercer día.

	Profilaxis	6,5 mg/kg una vez a la semana. No superar las dosis recomendadas para adultos.
Pediátrica	Tratamiento no complicado	Se administra una dosis máxima total de 30 mg/kg de peso corporal ideal, durante dos días siguiendo la siguiente pauta: <ul style="list-style-type: none"> • Primera dosis: 13 mg/kg, sin exceder 800 mg. • Segunda dosis: 6,5 mg/kg sin exceder 400 mg, 6 horas después de la primera dosis. • Tercera dosis: 6,5 mg/kg sin exceder 400mg, 24 horas después de la primera dosis. • Cuarta dosis: 6,5 mg/kg sin exceder 400 mg, 48 horas después de la primera dosis.

✓ **Artritis reumatoidea**

Adultos	Dosis inicial	400 a 600 mg (en dosis divididas) al día durante un tiempo que dependerá de la respuesta del paciente. Si se produjeran efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de forma gradual.
	Dosis de mantenimiento	Una vez se ha obtenido una respuesta adecuada (generalmente 4-12 semanas), la dosis inicial podrá reducirse y se continuará con una dosis de mantenimiento de 200- 400 mg al día.
Pediátrico		No aprobada por FDA y ANMAT.

✓ **Lupus eritematoso**

Adultos	Dosis inicial	400 mg al día, durante un tiempo que dependerá de la respuesta del paciente.
	Dosis de mantenimiento	200 a 400 mg al día.
Pediátrico		No aprobada por FDA y ANMAT.

La **dosis máxima diaria**, para tratamiento de larga duración, es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal (delgado). El peso corporal absoluto usado como guía de dosificación puede resultar en una sobredosis en una persona obesa.

12. FARMACOCINÉTICA:

Se absorbe casi completamente en grado variable, con biodisponibilidad del 74%.

Se une a proteínas plasmáticas, se concentra en hígado, bazo, riñones, corazón y cerebro, se une fuertemente a las células que contienen melanina y se concentra en eritrocitos.

La máxima concentración se alcanza en 3,2 h (en un rango de 2 a 4,5 h). La vida media en sangre es de 50 +/- 16 días y en plasma de 32+/-9 días.

Se metaboliza en hígado y, junto a sus metabolitos, se elimina principalmente por vía renal (16–25% como fármaco inalterado) y, en menor proporción, por bilis.

Se distribuye a la leche materna.

Es característica la variabilidad interindividual en la absorción, además, las concentraciones plasmáticas pueden alterarse con el nivel de actividad inflamatoria de la enfermedad, por lo que también existe variabilidad intraindividual.

13. EFECTOS ADVERSOS

Oftálmico: retinopatía, puede generar lesiones severas, pero en muy baja frecuencia, pérdida de visión, cambios en la visión de los colores.

Sistema nervioso: mareos, trastornos emocionales, labilidad emocional, dolor de cabeza, irritabilidad, nerviosismo, pesadillas, psicosis, convulsiones, vértigo.

Dermatológico: picazón, enfermedad pustulosa, alopecia, decoloración del cabello, erupción ampollosa, eritema multiforme, exacerbación de la psoriasis, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, cambios de color de la piel.

Endocrino y metabólico: exacerbación de porfiria, pérdida de peso.

Gastrointestinales: anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Hematológicos y oncológicos: anemia, hemólisis (en pacientes predispuestos), disminución de los glóbulos blancos y/o las plaquetas.

Hepático: insuficiencia hepática (rara).

Neuromuscular y esquelético: miopatía y neuromiopatía, que puede ser severa.

Respiratorio: broncoespasmo.

Cardiovascular: puede generar arritmias por prolongación del intervalo QT, y cambios en el tamaño del corazón (miocardiopatía hipertrófica), si bien es poco frecuente.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas

14. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Aumento de la concentración plasmática de **penicilamina**, con mayor riesgo de reacciones adversas hematológicas y de piel.

Disminución de la absorción por el uso de **caolín o trisilicato de magnesio**, por lo que su administración debe hacerse con un intervalo de al menos 4 horas.

Aumento del nivel plasmático de **digoxina** con riesgo de efectos adversos.

Como hidroxiclороquina puede aumentar los efectos de un **tratamiento hipoglucemiante**, puede requerirse una disminución de las dosis de **insulina o medicamentos antidiabéticos**.

La actividad de los **medicamentos antiepilépticos** puede verse afectada si se administra de forma conjunta con hidroxiclороquina.

La hidroxiclороquina se debe usar con precaución en pacientes que toman **medicamentos que prolongan el intervalo QT debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular**, tales como: quinidina, procainamida, eritromicina, metronidazol, quinina, metadona, prometazina, desipramina, haloperidol, imipramina, amitriptilina, doxepina, clorpromazina, tamoxifeno, iclobenzaprina, droperidol, aripiprazol, trimipramina, trazodona, ketoconazol, pentamidina, domperidona, clozapina, gonadorelina, sodio fosfato, sodio fosfato monobásico, sodio fosfato bibásico, flecainida, norfloxacin, propafenona, famotidina, leuprolide, mefloquina, anagrelide, perfenazina, ciprofloxacina, fluoxetina, ofloxacina, octreotide, mifepristona, clomipramina, goserelin, nafarelin, fluconazol, paroxetina, ondansetron, azitromicina, foscarnet, apomorfina, claritromicina, tacrolimus, itraconazol, felbamato, busrelina, venlafaxina, risperidona, triptorelina, formoterol, citalopram, alfuzosina, levofloxacina, sevoflurane, ritonavir, olanzapina, sertindol, galantamina, tolterodina, nelfinavir, vardenafil, voriconazol, gatifloxacina, moxifloxacina, escitalopram, solifenacina, sorafenib, sunitinib, dasatinib, posaconazol, vorinostat, paliperidona, lapatinib, nilotinib, degarelix, asenapina, pazopanib, fingolimod, eribulina, vandetanib, rilpivirina, telaprevir, vemurafenib, crizotinib, pasireotida, vinflunina, ivabradina, atazanavir, vilanterol, dabrafenib, tizanidina, tetrabenazina, arsénico trióxido.

La hidroxiclороquina inhibe el CYP2D6. Se desaconseja el uso concomitante de **medicamentos que inhiban el CYP2D6**.

El uso simultáneo con **mefloquina** puede incrementar el riesgo de convulsiones y prolongación del intervalo QTc. Si el uso simultáneo no pudiera evitarse, se recomienda retrasar la administración de mefloquina al menos 12 horas después de la última dosis de hidroxiclороquina.

Vacunas de virus vivos atenuados. 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 hidroxiclороquina.

Pimecrolimús y tacrolimús (tópico): pueden potenciar los efectos adversos de hidroxiclороquina. Evitar el uso concomitante.

Hidroxiclороquina puede incrementar la toxicidad de **natalizumab**, en particular el riesgo de infección.

Agalsidasa alfa y beta: se debe evitar el uso simultáneo ya que hidroxiclороquina inhibe la actividad intracelular de alfa-galactosidasa alfa y beta.

A nivel hepático se ha planteado una **posible interacción** con el **tabaquismo**. Es bien conocido que el tabaco es inductor del CYP450, lo que sugiere que puede disminuir el efecto de la hidroxicloroquina. Existen estudios que confirman una disminución del efecto de la hidroxicloroquina sobre las lesiones cutáneas del LES en fumadores. Sin embargo, recientemente estas observaciones han sido puestas en duda, lo que abre un terreno de estudio e investigación.

15. CONTRAINDICACIONES:

- Problemas en la retina o campo visual.
- Reacciones de hipersensibilidad a alguno de los componentes.

16. PRECAUCIONES:

Siempre que se emplee hidroxicloroquina, se recomienda seguimiento del QT con la realización de un electrocardiograma diario.

Antes de iniciar el tratamiento deberá evaluarse la función hepática y renal, interrogar sobre la presencia de problemas visuales y evaluar agudeza visual, funduscopia y prueba del campo visual. Vigilar cada 3-6 meses. Si se presentan anomalías visuales: interrumpir tratamiento; los problemas retinianos generalmente son reversibles, en algunos casos la retinopatía es irreversible

Evitar la exposición a la luz solar y fuentes luminosas artificiales, ya que es posible que cause reacciones de fotosensibilidad. Se recomienda el uso de protección solar y/o ropa protectora.

Insuficiencia hepática: Utilizar con precaución. Ajustar dosis y monitorizar niveles séricos.

Déficit de G6PD: Posible riesgo de hemólisis.

Otras patologías: Puede empeorar el cuadro en la psoriasis o exacerbar en porfiria y miastenia gravis.

Debe administrarse con precaución en trastornos neurológicos (especialmente epilepsia) y trastornos gastrointestinales graves.

17. ADVERTENCIAS:

- ✓ **EMBARAZO:** atraviesa la placenta. Sin embargo, se lo considera seguro.
- ✓ **LACTANCIA:** se distribuye a la leche materna. Sin embargo, se la considera segura
- ✓ **PEDIATRICO:** pueden ser especialmente sensibles a la toxicidad, por lo que deben cuidarse las dosis.
- ✓ **GERIÁTRICOS:** no se han hecho estudios relacionados con la edad y el efecto.
- ✓ **OTROS:**
 - **Insuficiencia renal:** Si IR leve-moderada disminuir la dosis si tratamientos prolongado. Si filtrado glomerular <10 ml/min: disminuir la dosis en un 50%

- **Fertilidad:** No se han registrado casos de efectos adversos de hidroxiclороquina sobre la fertilidad.

Algunos de los trastornos oculares y/o del sistema nervioso pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deberá advertir al paciente que tenga **precaución antes de conducir y utilizar máquinas**.

18. SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS:

Los síntomas y signos de sobredosis pueden aparecer a los treinta minutos de la ingestión de hidroxiclороquina y consisten en cefalea, somnolencia, alteraciones visuales, colapso cardiovascular y convulsiones seguidas por paro cardiorrespiratorio. Asimismo, se pueden producir trastornos electrolíticos como hipopotasemia que requieren corrección.

El tratamiento es sintomático, debe realizarse inmediatamente evacuación estomacal por emesis o por lavado gástrico. Se debe administrar carbón activado tras el lavado, preferiblemente dentro de los 30 minutos de la ingestión de hidroxiclороquina. Puede ser necesario instaurar medidas de soporte cardiorrespiratorio.

El paciente que sobrevive a la fase aguda y se encuentra asintomático debe permanecer en observación como mínimo 6 horas. Deberán administrarse líquidos y cloruro amónico durante varios días para acidificar la orina y promover la eliminación urinaria (ver sección 5.2). Sin embargo, debe tenerse especial precaución en pacientes con función renal alterada y/o acidosis metabólica.

Se puede administrar diazepam por vía intravenosa para disminuir la cardiotoxicidad y la neurotoxicidad.

Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal son útiles para eliminar la hidroxiclороquina.

19. USO EN TRATAMIENTO DE COVID-19 (*Off label*)

Según el Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS) se usa la cloroquina y la hidroxiclороquina como tratamiento farmacológico específico en caso de infección por COVID-19.

Se postula que los **efectos antivirales** serían a través de **diferentes mecanismos de acción** que presentan estos fármacos:

- Puede cambiar el valor de pH de los endosomas. Tras ingresar a la célula, aumenta el pH del lisosoma *in vivo*, debilita la liberación de transferrina de iones de hierro, reduce el contenido intracelular de iones de hierro e interfiere con la replicación intracelular del ADN. Como consecuencia, tiene un efecto inhibitorio significativo sobre las infecciones virales que invaden las células a través de la vía del endosoma, como el virus de la enfermedad de Borna, el virus de la gripe aviar y el virus del Zika.
- Puede afectar la replicación viral al inhibir la expresión génica viral. Los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* muestran que en el caso de la cloroquina puede cambiar el patrón

de glicosilación de la envoltura gp120 del VIH-1 (VIH-1) e inhibir la replicación del virus del VIH en las células T CD4+.

- Actúa también como un buen inhibidor de la autofagia, por lo que interfiere con la replicación viral.
- Los resultados de las pruebas en animales muestran que puede inhibir efectivamente la autofagia en los pulmones de los ratones H5N1 con influenza aviar y reducir el daño epitelial alveolar.
- También se ha demostrado que puede bloquear la autofagia inducida por el virus del Zika, inhibiendo así la replicación del virus.

Sin embargo, hasta la realización de esta ficha técnica, ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado ha demostrado la eficacia de hidroxicloroquina o de cloroquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Hasta el momento, la información disponible de estos fármacos procede de estudios *in vitro* y series de pacientes con limitaciones metodológicas y de cantidad de casos. A pesar de los datos clínicos limitados y ante la falta de intervenciones efectivas conocidas, se ha impulsado la inclusión de hidroxicloroquina o cloroquina en protocolos nacionales para usar en pacientes hospitalizados con enfermedad grave o riesgo de infección grave.

El uso de la asociación hidroxicloroquina con azitromicina se basa en un estudio muy pequeño (n=6) que mostró que esta asociación puede asociarse a una mayor reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en muestras del tracto respiratorio superior. Sin embargo, no hay evidencia de que esto se traduzca en algún beneficio clínico y por el contrario, podría asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos potencialmente graves, incluyendo entre otros la prolongación del intervalo QT y arritmias graves.

Indicación para el tratamiento de COVID-19 por FDA (*off label*)

El sulfato de hidroxicloroquina está autorizado por la FDA para uso de emergencia en pacientes adultos y adolescentes hospitalizados que pesen 50 kg o más por sospecha o infección por COVID-19, confirmada por laboratorio debido al virus SARS-CoV-2.

Dosis

En pacientes con COVID-19 la dosis óptima de hidroxicloroquina no ha sido establecida hasta el momento. Tanto la dosis como la duración del tratamiento sugeridas pueden actualizarse a medida que los datos de los ensayos clínicos estén disponibles. Los siguientes esquemas de dosis de administración oral han sido recomendados o investigados para el tratamiento de COVID-19 en adultos:

- 400 mg cada 12 horas el día el primer día, seguido de 400 mg/día como una dosis única o en 2 dosis divididas, con una duración total del tratamiento de 5 días (Kim 2020; Yao 2020).
- 400 mg cada 12 horas el primer día, seguido de 200 mg cada 12 horas desde el 2º al 5º día, ampliar hasta un máximo de 10 días, según la gravedad del paciente (AEMPS 2020).

- 800 mg una vez el primer día, seguido de 400 mg/día como una dosis única o en 2 dosis divididas, con una duración total del tratamiento de 4 a 7 días (FDA 2020; Perinel 2020).
- 800 mg cada 12 horas el primer día, seguido de una dosis de mantenimiento de 400mg cada 12 horas por 10 días, en pacientes de riesgo con neumonía sin criterios de gravedad (Ministerio de Salud, Argentina 2020).
- 400 mg cada 12 horas el primer día, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas por 10 días, asociado a Lopinavir/ritonavir, en pacientes con neumonía grave (Ministerio de Salud, Argentina 2020).

Se destaca que el protocolo de tratamiento del Ministerio de Salud de Argentina incluye la dosis de carga más alta de hidroxicloroquina (1600 mg en el primer día), comparadas con otros estudios y protocolos.

Según el estudio de Perinel (2020), el tratamiento con hidroxicloroquina a dosis de carga de 800 mg en el primer día, seguido de 200 mg/12 h durante 6 días, fue el que alcanzó más rápidamente el objetivo terapéutico, sin exceder los 2 mg/L (dosis objetivo 1-2 mg/L). Recomienda, además, la monitorización de los niveles séricos para personalizar la dosis de HCQ.

Recientemente, se publicaron los datos de otro estudio que utilizó modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD), para predecir la dosis óptima de hidroxicloroquina, reduciendo la carga viral sin gran afectación del intervalo QT. Los resultados del modelo predicen que dosis de hidroxicloroquina mayores a 400 mg dos veces al día durante 5 días o más, se asocian con tasas rápidas de disminución viral, reducen el porcentaje de pacientes con infección detectable por SARS-CoV-2 y acortan el curso de tratamiento; comparadas con un esquema de dosis menores (hasta 400 mg diarios). Sin embargo, predicen que dosis mayores a 600 mg dos veces al día están asociadas también con una prolongación del intervalo QT con implicaciones clínicas.

La FDA, además, considera ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, durante la diálisis y en adultos mayores:

Dosis en insuficiencia renal

No hay recomendaciones específicas disponibles. Debido a que hidroxicloroquina tiene excreción renal, la toxicidad puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal; se recomienda tener cuidado con la selección de dosis.

- a) Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) de 10 mL/min o más: no es necesario realizar ajustes.
- b) TFG inferior a 10 mL/min: considerar la reducción de la dosis del 50%.

Dosis durante la diálisis

Hemodiálisis o diálisis peritoneal: considerar reducción de la dosis del 50%.

Dosis en pacientes geriátricos

Se recomienda tener precaución con la selección de la dosis debido al riesgo de toxicidad por disminución de la función renal.

Indicación para el tratamiento de COVID-19 en Argentina (off label)

En sintonía con FDA, la hidroxiclороquina está indicada en pacientes adultos y adolescentes hospitalizados que pesen 50 kg o más por sospecha o infección por COVID-19 confirmada por laboratorio debido al virus SARS-CoV-2.

Para menores de 18 años, no se dispone de evidencia para realizar una recomendación terapéutica.

En el cuadro, se muestran las recomendaciones terapéuticas aprobadas en Argentina, según el escenario clínico por COVID-19, donde LPV/r es la asociación Lopinavir/ritonavir.

Dado que estas recomendaciones constituyen indicaciones fuera de prospecto, es necesario el consentimiento informado por escrito para su uso.

Escenario	Recomendación
<p>1</p> <p>Neumonía grave en paciente definido como caso sospechoso o confirmado de COVID-19, incluye neumonía + cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia respiratoria: >30/min • Saturación de O₂<93% (aire ambiente) • Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica • Incremento de los infiltrados >50% en 24-48hs • Deterioro del sensorio • Inestabilidad hemodinámica • CURB-65 ≥ 2 puntos • Requerimiento de unidad cerrada 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento de sostén + 2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía grave + 3) LPV/r 400/100mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20mg/ml 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días. +/- 4) HCQ (dosis de carga: 400 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 200 mg c/12 horas) por 10 días. <p><i>En caso de contraindicación para uso de HCQ, emplear LPV/r solo. Evaluar interacciones medicamentosas</i></p>
<p>2</p> <p>Neumonía sin criterios de gravedad en paciente confirmado de COVID-19 y con algunas de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor o igual a 60 años • Diabetes. • Enfermedad cardiovascular. • Enfermedad renal crónica. • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. • Enfermedades estructurales del pulmón • Inmunocompromiso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento de sostén + 2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía + 3) HCQ (dosis de carga: 800 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 400 mg c/12 horas) por 10 días ó 4) LPV/r 400/100mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20mg/ml 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días. <p><i>La elección de HCQ o LPV/r debe guiarse en función de la disponibilidad y evaluación individual del caso (incluyendo comorbilidades e interacciones).</i></p>

Se recomienda:

En el tratamiento terapéutico de COVID-19 con hidroxicloroquina hay que tener en cuenta los efectos colaterales o adversos y las interacciones medicamentosas conocidos para este fármaco (puntos 13 y 14 de este informe), como así también las contraindicaciones, precauciones y advertencias que se han enunciado hasta la actualidad (puntos 15 a 17).

Efectos colaterales o adversos

Durante el uso de hidroxicloroquina para tratar COVID-19, se ha observado que su administración en altas dosis, incluso por un corto plazo, puede provocar **efectos adversos cardíacos**, específicamente la **prolongación del intervalo QT** del electrocardiograma (ECG), que puede desencadenar arritmias y causar muerte súbita. Se ha informado que algunas alteraciones electrolíticas predisponen a la prolongación del intervalo QT: Hipocalcemia (< 4,65 mg/dL), hipopotasemia (< 3,4 mmol/L) y hipomagnesemia (< 1,7 mg/dL).

Otros factores que también predisponen a un aumento del intervalo QT es la preexistencia de enfermedad cardiovascular (Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda), condición de cardioversión reciente, enfermedad tiroidea (más frecuente en el hipotiroidismo), diabetes mellitus (Tipo 1 y 2) e insuficiencia hepática o renal (alterando el metabolismo de los fármacos).

La FDA remarcó que la HCQ puede:

- ✓ producir prolongación del intervalo QT.
- ✓ incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes con insuficiencia o falla renal.
- ✓ aumentar el riesgo de hipoglucemia grave.
- ✓ causar hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)

Recomendaciones

En función de estos antecedentes, diversas sociedades científicas, organizaciones y agencias sanitarias recomiendan durante el tratamiento de COVID-19 con hidroxicloroquina:

- ✓ Monitorizar el intervalo electrocardiográfico/QT.
- ✓ Corregir la hipopotasemia (a valores superiores a 4 mEq/L) e hipomagnesemia (a valores superiores a 2 mg/dL).
- ✓ Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca y renal. Se debe realizar una evaluación inicial y un monitoreo continuo.
- ✓ Usar hidroxicloroquina solo en el ámbito hospitalario por los efectos secundarios cardíacos graves y la necesidad de corregir alteraciones electrolíticas y evaluar/monitorear las funciones hepática y renal. Si esto no es posible, los pacientes tratados en forma

extrahospitalaria deben ser informados sobre los riesgos de alteraciones del ritmo cardiaco, su sintomatología y la necesidad de consultar al médico en caso de que aparezcan.

- ✓ Evitar, siempre que sea posible, la combinación de hidroxiclороquina con fármacos que prolongan el intervalo QT o el uso concomitante de un fármaco que lo prolonga y un inhibidor de su metabolismo o con medicamentos que producen bradicardia. (Ver Punto 14. Interacciones Farmacológicas).
- ✓ En el escenario de tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias agudas grave, evaluar el riesgo/beneficio del uso concomitante con fármacos que prolonguen el QT (en particular: macrólidos, quinolonas, tetraciclinas). Tener en cuenta la vida media de los fármacos, en particular cuando se administran en forma concomitante o en períodos de tiempo muy próximos. (Ver Punto 14. Interacciones Farmacológicas).

REFERENCIAS

- PubChem. National Library Medicine. [Acceso:05/05/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12947>
- USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. Physicians Desk Reference Inc; 2005
- AHFS. Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists; 2006.
- Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. London, England, UK: Pharmaceutical Press; 2011.
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 13ª Ed. México: Mc Graw-Hill; 2019.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 12ª Ed. México: Mc Graw-Hill; 2012.
- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 17/04/2020]. Disponible en: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
- Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico#fn:2>
- Modelo de Consentimiento Informado para el Tratamiento Farmacológico de pacientes con COVID-19 (CORONAVIRUS) [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 17/04/2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/covid-19_modelo-consentimiento-informado.pdf
- IBM Micromedex® DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health. Hydroxychloroquine [revisado: 06 /04/2020; acceso: 08/04/2020]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/> (acceso restringido).
- Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación [actualización: 20/03/2020; acceso: 17/04/2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200331-tratamiento-con-cloroquina.pdf>
- Caffaratti M. Informe CIME-FCQ-UNC: Precaución con el uso de hidroxiclороquina en pacientes con enfermedad cardiovascular y COVID-19 [Internet] Córdoba: FCQ-UNC [actualización: 24/04/2020; acceso: 27/04/2020]. Disponible en: http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2020/04/Informe-CIME-uso-HCQ-v.final_.pdf

- Gobierno de España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 2 [Internet]. Madrid: AEMPS [actualización: 22/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
- Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Tratamiento farmacológico para COVID-19: ¿cuál es la evidencia existente? [Internet] Red CIMLAC [actualización: 03/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: https://web2.redcimlac.org/images/files/tratamientos_farmacologicos_final.pdf
- UpToDate, Inc. Hydroxychloroquine: Drug information [Internet] [acceso: 23/04/2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hydroxychloroquine-drug-information?topicRef=127429&source=see_link
- Gobierno de España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet] [actualización: 16/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>
- American Society of Health-System Pharmacists' (ASHP). AHFS DI Monographs Hydroxychloroquine Sulfate [Internet] [acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/hydroxychloroquine-sulfate.html>
- Garcia-Cremades M et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 14. doi: 10.1002/cpt.1856. [Epub ahead of print]
- Perinel S et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. Clin Infect Dis. 2020 Apr 7. pii: ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394. [Epub ahead of print]

La RACIM está integrada por los siguientes Centros de Información de Medicamentos

- CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación FEMEBA. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA)
- CIMF Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.
- Centro de Vigilancia y Seguridad de Medicamentos. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires
- CIME-FFyB-UBA. Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires)
- CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
- Servicio de Información de Medicamentos. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Provincia de Córdoba
- SIMAP Servicio de Información de Medicamentos y Actualización Profesional. Colegio de Farmacéuticos de Entre Ríos
- CIME-UMAZA Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Juan Agustín Maza
- CIMED Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Católica de Cuyo
- Centro de Información de Medicamentos-Farmacia FCByF-UNR. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario
- SIM Sistema de Información de Medicamentos. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1ª Circunscripción
- CRF-UNNE Centro Regional de Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste
- Unidad de Farmacovigilancia. Farmacología de la Facultad de Química Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (FQBF-UNSL)

Coordinadora: Prof. Susana C Nuñez Montoya - E-mail: sununez@unc.edu.ar

Secretaria: Prof. María Teresa Rocha – E-mail: trissirocha@gmail.com

La información brindada por la RACIM tiene como fin promover el uso racional del medicamento y está destinada a profesionales de la salud y público en general.

No se suministra asesoramiento médico específico, siendo responsabilidad de los lectores su interpretación y uso. La información contenida en los artículos y notas elaborados por la RACIM puede ser reproducida citando la fuente.

En vista de la actualización dinámica de la información sobre COVID-19, en base al avance acelerado de las investigaciones, la información brindada en este documento como las recomendaciones de los organismos nacionales e internacionales pueden ser modificadas. Por tanto, solicitamos se consulten las fuentes bibliográficas citadas y disponibles on line.

ANEXO: PREPARACIONES MAGISTRALES CON HIDROXICLOROQUINA

HIDROXICLOROQUINA SUSPENSIÓN

Fórmula 1: Hidroxicloroquina 200 mg (15)
Vehículo Suspensor Oral c.s.p. 100 ml

Modo de preparación: Pulverizar los comprimidos. Adicionar el agente suspensor y mezclar. Adicionar el vehículo en porciones geométricas, mezclando luego de cada adición y completar a volumen.

Estabilidad: 30 días en temperatura ambiente.

Fórmula de vehículo suspensor oral: goma xantán (0,05 g), sorbitol 70% (25 ml), glicerina (10 ml), sacarina (0,1 g), metilparabeno (0,1 g), ácido cítrico monohidratado (1,5 g), citrato de sodio dihidratado (2 g), sorbato de potasio (0,1 g) y agua purificada csp. 100 ml.

Referencia bibliográfica: Pesko LJ. Compounding: Hydroxychloroquine. Am Druggist 1993, 207:57.

Fórmula 2: Sulfato de Hidroxicloroquina 400 mg (1)
Carmelosa 1,5% (1,1 ml)
Glicerol (6 ml)
Jarabe Simple (35 ml)
Agua Purificada con Conservantes c.s.p. 100 ml

Modo de preparación: Pulverizar los comprimidos. Adicionar 35 ml de jarabe y mezclar. Adicionar carmelosa y glicerol mezclando. Adicionar el vehículo en porciones, mezclando luego de cada adición.

Estabilidad: 28 días en temperatura ambiente.

Referencia bibliográfica: Nahata MC, Pai VB. Pediatric Drug Formulations. 6th ed. Cincinnati, OH; Harvey Whitney Book; 2011.