

Informe CIME

Precaución con el uso de hidroxiclороquina en pacientes con enfermedad cardiovascular y COVID-19

Mariana Caffaratti

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353885 o 5353865 (int. 53359)

Este Informe presenta, ante la ausencia de evidencia clínica de calidad que respalde la eficacia de hidroxiclороquina, la necesaria rigurosidad durante su uso experimental en el contexto de la COVID-19.

Se refuerza la importancia de seguir las recomendaciones de los organismos y agencias reguladoras para disminuir el riesgo de efectos adversos de hidroxiclороquina.

Índice

Introducción.....	1
Efectos adversos cardiacos de HCQ y prolongación del intervalo QT	2
Uso de HCQ asociada a otros fármacos que incrementan el intervalo QT	3
Recomendaciones de sociedades científicas, organizaciones y agencias sanitarias.....	4
Consideraciones.....	7
Bibliografía.....	7

Introducción

Actualmente, ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado ha demostrado la eficacia de hidroxiclороquina (HCQ) o de cloroquina (CQ) 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 HCQ o CQ en protocolos nacionales para usar en pacientes hospitalizados con enfermedad grave o riesgo de infección grave.^{1,2}

En Argentina, la HCQ está incluida en las "Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19".³ La CQ no está disponible en el país, ya que está discontinuada su elaboración.⁴

Efectos adversos cardíacos de HCQ y prolongación del intervalo QT

Los efectos adversos cardíacos de la HCQ son bien conocidos, entre ellos se describe la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG), que puede desencadenar una arritmia denominada *torsades de pointes* y causar muerte súbita.^{1,5,6}

Una amplia variedad de factores no modificables y modificables predisponen a la prolongación del intervalo QT, los mismos se resumen en la Tabla 1.^{5,7} El monitoreo constante y la optimización de estos factores pueden disminuir el riesgo de los medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Tabla 1. Factores de riesgo que predisponen a la prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*

Factores de riesgo no modificables	Comentarios
Sexo	Más frecuente en mujeres
Edad	Más frecuente en >65 años.
Enfermedad cardiovascular	Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda.
Cardioversión reciente	Cardioversión reciente de fibrilación auricular a ritmo sinusal.
Enfermedad tiroidea	Más frecuente en el hipotiroidismo
Diabetes mellitus	Tipo 1 y 2
Insuficiencia renal o hepática	Alteración del metabolismo de los fármacos
Anorexia nerviosa	
Intervalo QT largo congénito	
Intervalo QT prolongado basal	
Historia familiar de QT largo	
Bradicardia	
Factores de riesgo modificables	Comentarios
Uso de fármacos que prolongan el intervalo QT	Interacciones de fármacos que prolongan el intervalo QT o uso concomitante de un fármaco que lo prolonga y un inhibidor de su metabolismo.
	Dosis altas o infusiones rápidas de fármacos que prolongan el intervalo QT.
Alteraciones electrolíticas	Hipocalcemia (< 4.65 mg/dL) Hipopotasemia (< 3.4 mmol/L) Hipomagnesemia (< 1.7 mg/dL)
Bradicardia	Fármacos que causan bradicardia, como antiarrítmicos (disopiramida, flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol, adenosina, vernakalant); digoxina; betabloqueantes; ivabradina, ranolazina; diltiazem, verapamilo; donepezilo, galantamina, rivastigmina; entre otros.

El uso a largo plazo de HCQ conduce a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. En la mayoría de los pacientes, la toxicidad cardíaca es inducida luego de una dosis acumulativa alta de HCQ, aunque algunos estudios mencionan complicaciones también en pacientes con una dosis acumulativa baja. A pesar de que en el manejo de COVID-19 no se incluyen tratamientos con HCQ a largo plazo, algunas investigaciones sugieren que la utilización de dosis altas, incluso por un corto plazo, pueden provocar efectos adversos equivalentes dada la larga vida media de HCQ.⁶

En pacientes con COVID-19 la dosis óptima de HCQ no ha sido establecida.^{8,9} Tanto la dosis como la duración del tratamiento sugeridas hasta el momento, 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).⁸
- ✓ 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).⁹
- ✓ 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).^{8,10}
- ✓ 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).³
- ✓ 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).³

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

Recientemente, se publicaron los datos de un estudio que utilizó modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD), para predecir la dosis óptima de HCQ, reduciendo la carga viral sin gran afectación del intervalo QT. Los resultados del modelo predicen que dosis de HCQ 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.¹¹

Uso de HCQ asociada a otros fármacos que incrementan el intervalo QT

La asociación de HCQ y azitromicina se ha postulado como posible tratamiento para la infección por COVID-19,¹² en base a un estudio abierto de 36 pacientes, con limitaciones metodológicas (no controlado, no aleatorizado, no enmascarado). Este estudio demostró que el uso de HCQ (200 mg tres veces al día durante 10 días) se asoció con una reducción de la carga viral en pacientes con COVID-19 y que el uso de azitromicina en combinación con hidroxiclороquina parecía tener un beneficio adicional.²

La azitromicina se reconoce, cada vez más, como una causa rara de prolongación del intervalo QT, arritmias graves y un mayor riesgo de muerte súbita. El efecto sobre el intervalo QT o la arritmia de estos dos fármacos cuando se combinan no se ha estudiado. Se han iniciado múltiples ensayos aleatorios, aunque actualmente los datos que evalúan la seguridad de la terapia combinada son muy limitados.¹²

Los resultados de un estudio de cohortes (en formato de preimpresión) mostraron que el tratamiento a corto plazo de HCQ con azitromicina, tal como se ha propuesto para el manejo de COVID-19, puede inducir un aumento del 15-20% en el riesgo de angina/dolor torácico e

insuficiencia cardíaca, y un doble riesgo de mortalidad cardiovascular en el primer mes de tratamiento. Los autores concluyen que el tratamiento a corto plazo con HCQ es seguro, pero la adición de azitromicina puede inducir insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular, potencialmente debido a efectos sinérgicos sobre la duración del intervalo QT. Al ser un estudio observacional, se mencionan las limitaciones metodológicas para identificar adecuadamente la exposición y el resultado.⁶

Recientemente, se ha publicado un estudio retrospectivo (también en formato de preimpresión), con datos de cambios registrados en el intervalo QT de 84 pacientes admitidos en forma consecutiva en una institución hospitalaria de Nueva York, donde los pacientes con infección de SARS-CoV-2 fueron tratados con la combinación de HCQ y azitromicina. Los datos del estudio mostraron que el 11 % de los pacientes presentó una nueva prolongación grave de QT > 500ms. En el análisis multivariado, el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un predictor significativo de prolongación grave del QT.¹³

Además, los antivirales lopinavir/ritonavir también tienen efectos de prolongación del intervalo QT.⁷ Así, en las guías y protocolos para el tratamiento de COVID-19, se incluye una combinación de medicamentos (por ejemplo: HCQ con azitromicina y/o lopinavir/ritonavir) cada uno con su propio potencial de prolongación del intervalo QT, que podrían amplificar el riesgo de muerte súbita cardíaca inducida por cada fármaco.⁷

Recomendaciones de sociedades científicas, organizaciones y agencias sanitarias

- ***American Heart Association (AHA, por sus siglas en inglés)***

La *American Heart Association (AHA)*, junto con *el American College of Cardiology* y *la Heart Rhythm Society*, publicaron en los últimos días, una guía para los profesionales de la salud que incluye medidas de monitoreo para reducir el riesgo de arritmias en pacientes con COVID-19, donde recomiendan las siguientes acciones:¹²

- monitorizar el intervalo electrocardiográfico/QT.
- corregir la hipopotasemia (de > 4 mEq/L) e hipomagnesemia (de > 2 mg/dL).
- evitar los agentes que prolongan el QT siempre que sea posible.

También se destaca que, en pacientes críticamente enfermos con infección COVID-19, puede ser necesario minimizar el contacto frecuente con el cuidador, por lo que la realización del electrocardiograma y la monitorización óptima de la frecuencia cardíaca pueden no ser posibles.¹²

- ***Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP, por sus siglas en inglés)***

El ISMP informó el caso de una paciente de 70 años, a la que se administró azitromicina y, al día siguiente de finalizado el tratamiento, se le administró HCQ. La paciente experimentó fibrilación ventricular y paro cardíaco; el hospital determinó que fue producto de la prolongación del intervalo QT debido a la combinación de HCQ y azitromicina. A pesar de que la paciente no recibió los medicamentos en forma concomitante, dada la larga vida media de azitromicina (68 a 72 horas en adultos), se sospechó que la azitromicina todavía alcanzaba una concentración terapéutica o estaba cerca de ella, cuando la paciente comenzó a recibir HCQ. Ante este caso el ISMP volvió a reforzar sus advertencias y recordó la necesidad de realizar la monitorización del ECG en todos los pacientes que reciben estos medicamentos en forma concomitante o en períodos de tiempo muy próximos. Debe tenerse

en cuenta que la azitromicina tiene una vida media de hasta 72 horas y la HCQ de hasta 40 días.¹⁴

- **Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos de salud (ANMS, por sus siglas en francés)**

Por su parte la ANMS, en colaboración con la Red Francesa de Centros Regionales de Farmacovigilancia (RFCRPV), estableció un monitoreo continuo de los efectos adversos relacionados con el uso de medicamentos en pacientes con COVID-19, incluidas la HCQ y lopinavir/ritonavir, en particular cuando se usan por fuera de ensayos clínicos. Hasta el momento se han notificado 100 casos de reacciones adversas en relación con medicamentos utilizados en pacientes infectados con COVID-19, incluidos 82 casos graves, con 4 fallecimientos. La mayoría de las reacciones adversas notificadas se dividen en partes iguales entre lopinavir/ritonavir e HCQ. De los 53 casos notificados de efectos adversos cardíacos, 43 fueron por HCQ, sola o combinada con azitromicina; 7 de ellos con muerte súbita, de los que 3 fueron reanimados con desfibrilador; 12 se debieron a trastornos del ritmo cardíaco (en ECG o síntomas compatibles como síncope) y de la conducción (alargamiento del intervalo QT del ECG).^{15,16} Esta evaluación inicial muestra que los riesgos asociados con estos tratamientos, en particular el riesgo cardiovascular, están muy presentes y potencialmente aumentados en pacientes con COVID-19.¹⁵

La RFCRPV informó que la prescripción de HCQ, se asocia con un mayor riesgo de arritmia y conducción cardíacas graves, hecho observado en varios estudios. Estos trastornos, como la prolongación de la duración del intervalo QT con riesgo de *torsades de pointes*, ocurren con mayor frecuencia debido a una interacción farmacológica y/o factores de riesgo como la hipopotasemia. La combinación con azitromicina (como con otros macrólidos) solo se puede establecer después de la verificación del ECG (QT), la ausencia de hipopotasemia y bajo un seguimiento clínico y electrocardiográfico regular. Este riesgo aumenta en el contexto de la infección por COVID-19, a menudo acompañado de hipopotasemia profunda.¹⁷

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹**

La AEMPS informó que el riesgo de HCQ de prolongar el intervalo QT del ECG aumenta con dosis altas y con el uso simultáneo de azitromicina u otros medicamentos con potencial para prolongar el intervalo QT. Su uso, por lo tanto, no es recomendable en pacientes con factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT, tales como síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido o en tratamiento simultáneo con medicamentos que pueden alargar el intervalo QT del ECG. En caso de administrarse, se deberá extremar la precaución, realizando un seguimiento minucioso del paciente.

Los casos graves de alteraciones cardíacas, notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, indican que estos pacientes recibían de forma concomitante otros medicamentos que pueden prolongar el QT, siendo el más frecuente la azitromicina, o se administraban a dosis muy altas y continuadas de HCQ.

Por tanto, la AEMPS no aconseja la combinación de HCQ con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.

Además, recomienda informar a los pacientes que reciben HCQ en el ámbito extrahospitalario sobre los riesgos de alteraciones del ritmo cardiaco, su sintomatología y la necesidad de consultar al médico en caso de que aparezcan.

- **Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés)¹⁸**

La EMA recomendó a los profesionales de la salud que realicen un seguimiento riguroso a los pacientes con COVID-19 que reciben HCQ, teniendo en cuenta que los pacientes con problemas cardíacos preexistentes, son más propensos a los trastornos del ritmo cardiaco.

Asimismo, resaltó que se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de sus efectos secundarios, en particular con las dosis más altas de HCQ, y tener precaución al combinar el tratamiento de HCQ con otros medicamentos como la azitromicina que pueden causar efectos secundarios cardíacos similares.

- **Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés)¹⁹**

Por su parte, la FDA advirtió que la HCQ solo debe usarse en el ámbito hospitalario, debido al riesgo de producir efectos secundarios graves, como trastornos del ritmo cardíaco, en algunos casos con desenlace fatal.

Recomendó a los profesionales de la salud, utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca y renal. Se debe realizar una evaluación inicial y un monitoreo cuando se utilice HCQ, que incluya un ECG de base, electrolitos, función renal y hepática.

Además, 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)
- interactuar con otros medicamentos que causan prolongación del intervalo QT (como la azitromicina), incluso después de su suspensión debido a su larga vida media de HCQ de aproximadamente 30-60 días.

- **Ministerio de Salud de Argentina³**

El Ministerio de Salud de Argentina, en las recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19, menciona lo siguiente:

- Siempre que se utilice HCQ, se recomienda seguimiento del intervalo QT con la realización de un electrocardiograma diario.
- Dado que HCQ se asocia a prolongación del intervalo QT, se recomienda fuertemente evaluar el riesgo/beneficio del uso concomitante con otros fármacos que prolonguen el QT en el escenario de tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias agudas graves (en particular: macrólidos, quinolonas, tetraciclinas).
- Si bien un estudio muy pequeño (n=6) mostró que la asociación de HCQ con azitromicina puede asociarse a mayor reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en muestras del tracto respiratorio superior, no hay evidencia de que esto se traduzca en algún beneficio clínico y podría asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos potencialmente graves, incluyendo entre otros, la prolongación del intervalo QT y arritmias graves.

Consideraciones

Actualmente no existe evidencia clínica de calidad que respalde la eficacia de HCQ, sola o en asociación con azitromicina, en el tratamiento de COVID-19.

La HCQ está incluida en las “Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19”. El protocolo de tratamiento del Ministerio de Salud de Argentina incluye la dosis de carga más alta de HCQ (1600 mg en el primer día), comparada con otros estudios y protocolos de otros países.

Se ha informado que el riesgo de HCQ de prolongar el intervalo QT del ECG aumenta con dosis altas y con el uso simultáneo de azitromicina u otros medicamentos con potencial para prolongar el intervalo QT.

Es importante seguir las recomendaciones de los organismos y agencias reguladoras para disminuir el riesgo de efectos adversos de HCQ.

Se recuerda a los profesionales de la salud y a los pacientes, la necesidad de comunicar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia los eventos adversos asociados al uso de los medicamentos.

Agradecimientos: Dras. Bertotto ME, Vallejo M, Nuñez Montoya S y Uema S por su lectura crítica y aportes a la versión final.

Comité Editorial

Dres. Mabel Yudi, Silvia Correa, Susana Nuñez Montoya, María Eugenia Olivera, Mariana Vallejo, Norma Sperandeo, María Julia Mora, Flavia Bollati, Gastón Calfa, Claudia Bregonzio y Axel Gorostiza.

Bibliografía

1. 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] [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/>
2. Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Tratamiento farmacológico para COVID-19: ¿cuál es la evidencia existente? [Internet] [actualización: 03/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: https://web2.redcimlac.org/images/files/tratamientos_farmacologicos_final.pdf
3. Argentina. Ministerio de Salud. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 [Internet] [acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
4. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. VNM Vademecum Nacional de Medicamentos. Nivaquine [Internet] [acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>
5. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME. Fármacos que prolongan el intervalo QT [Internet] Acceso: 23/04/2020 Disponible en: https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2017/CADIME_BTA_32_02.pdf
6. Lane J. Et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>

7. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19 [published online ahead of print March 25, 2020]. *Mayo Clin Proc.* <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
8. 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
9. 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>
10. 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>
11. 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]
12. Roden DM et al. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation.* 2020 Apr 8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521
13. Chorin E. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020.04.02.20047050; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>
14. Institute for Safe Medication Practices ISMP. Patient taking hydroxychloroquine right after discontinuing azithromycin develops QTc prolongation and cardiac arrest [Internet] [actualización: 09/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://ismp.org/acute-care/special-edition-medication-safety-alert-april-9-2020/covid-19>
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19: une surveillance renforcée des effets indésirables - Point d'information [Internet] [actualización: 10/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information>
16. Fundación FEMEBA. Agencia Francesa: Informe de reacciones adversas con medicamentos utilizados en pacientes con COVID-19 [Internet] [actualización: 13/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/cat/alertas-de-medicamentos-239>
17. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Hydroxychloroquine et Azithromycine. Rappel sur le risque cardiaque [Internet] [actualización: 17/03/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.rfcrpv.fr/hydroxychloroquine-et-azithromycine/>
18. European Medicines Agency EMA. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine [Internet] [actualización: 23/04/2020; acceso: 23/04/2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>
19. The Food and Drug Administration. Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19: Drug Safety Communication - FDA Cautions Against Use Outside of the Hospital Setting or a Clinical Trial Due to Risk of Heart Rhythm Problems [Internet] [actualización: 24/04/2020; acceso: 24/04/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico, siendo responsabilidad de los lectores su interpretación y uso. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC pueden ser reproducidos citando la fuente, pero **no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas.**

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*.



Código Legal Creative Commons

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Las traducciones oficiales de esta licencia están disponibles [en otros idiomas](#) .

Creative Commons Corporation ("Creative Commons") no es una firma de abogados y no brinda servicios legales ni asesoramiento legal. La distribución de licencias públicas Creative Commons no crea una relación abogado-cliente ni otra relación. Creative Commons pone a disposición sus licencias e información relacionada "tal cual". Creative Commons no ofrece garantías con respecto a sus licencias, cualquier material licenciado bajo sus términos y condiciones, o cualquier información relacionada. Creative Commons se exime de toda responsabilidad por los daños resultantes de su uso en la mayor medida posible.

Uso de licencias públicas de Creative Commons

Las licencias públicas de Creative Commons brindan un conjunto estándar de términos y condiciones que los creadores y otros titulares de derechos pueden usar para compartir obras originales de autoría y otro material sujeto a derechos de autor y otros derechos especificados en la licencia pública a continuación. Las siguientes consideraciones son solo para fines informativos, no son exhaustivas y no forman parte de nuestras licencias.

Consideraciones para los otorgantes de licencias: Nuestras licencias públicas están destinadas a aquellas personas autorizadas para dar permiso al público para usar el material en formas restringidas por los derechos de autor y ciertos otros derechos. Nuestras licencias son irrevocables. Los licenciantes deben leer y comprender los términos y condiciones de la licencia que elijan antes de aplicarla. Los licenciantes también deben asegurar todos los derechos necesarios antes de aplicar nuestras licencias para que el público pueda reutilizar el material como se espera. Los licenciantes deben marcar claramente cualquier material que no esté sujeto a la licencia. Esto incluye otro material con licencia CC o material utilizado bajo una excepción o limitación a los derechos de autor.

Consideraciones para el público: al usar una de nuestras licencias públicas, el licenciante otorga al público permiso para usar el material con licencia bajo los términos y condiciones especificados. Si el permiso del licenciante no es necesario por algún motivo, por ejemplo, debido a cualquier excepción o limitación aplicable a los derechos de autor, ese uso no está regulado por la licencia. Nuestras licencias otorgan solo permisos bajo derechos de autor y ciertos otros derechos que un licenciante tiene autoridad para otorgar. El uso del material con licencia aún puede estar restringido por otras razones, incluso porque otros tienen derechos de autor u otros derechos sobre el material. Un licenciante puede

hacer solicitudes especiales, como pedir que se marquen o describan todos los cambios. Aunque nuestras licencias no lo exigen, se le anima a respetar esas solicitudes cuando sea razonable.

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Licencia Pública Internacional

Al ejercer los Derechos de licencia (definidos a continuación), acepta estar sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia pública internacional Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 ("Licencia pública"). En la medida en que esta Licencia pública pueda interpretarse como un contrato, se le otorgan los Derechos de licencia en consideración de Su aceptación de estos términos y condiciones, y el Licenciante le otorga dichos derechos en consideración de los beneficios que el Licenciante recibe al poner a disposición el Material con licencia. bajo estos términos y condiciones.

Sección 1 - Definiciones.

- a. **Material adaptado** significa material sujeto a derechos de autor y derechos similares que se deriva o se basa en el material con licencia y en el que el material con licencia se traduce, altera, organiza, transforma o modifica de otra manera de una manera que requiere permiso en virtud de los derechos de autor y derechos similares. por el Licenciante. Para los fines de esta Licencia Pública, cuando el Material Licenciado es una obra musical, una interpretación o una grabación de sonido, el Material Adaptado siempre se produce cuando el Material Licenciado se sincroniza en una relación de tiempo con una imagen en movimiento.
- b. **Licencia de Adaptador** significa la licencia que Usted aplica a Sus Derechos de Autor y Derechos Similares en Sus contribuciones al Material Adaptado de acuerdo con los términos y condiciones de esta Licencia Pública.
- c. **Licencia compatible BY-NC-SA** significa una licencia enumerada en creativecommons.org/compatiblelicenses , aprobada por Creative Commons como esencialmente el equivalente de esta Licencia pública.
- d. **Derechos de autor y derechos similares** significa derechos de autor y/o derechos similares estrechamente relacionados con los derechos de autor, incluidos, entre otros, derechos de ejecución, transmisión, grabación de sonido y derechos de base de datos Sui Generis, sin importar cómo se etiquetan o categorizan los derechos. A los efectos de esta Licencia Pública, los derechos especificados en la Sección [2\(b\)\(1\)-\(2\)](#) no son Derechos de Autor y Derechos Similares.
- e. **Medidas tecnológicas efectivas** significa aquellas medidas que, en ausencia de la autoridad adecuada, no pueden eludirse conforme a las leyes que cumplen las obligaciones en virtud del artículo 11 del Tratado de la OMPI sobre derechos de autor adoptado el 20 de diciembre de 1996 y/o acuerdos internacionales similares.
- f. **Excepciones y limitaciones** significa uso justo, trato justo y/o cualquier otra excepción o limitación a los derechos de autor y derechos similares que se aplican a su uso del Material con licencia.
- g. **Elementos de la licencia** significa los atributos de la licencia enumerados en el nombre de una licencia pública de Creative Commons. Los Elementos de Licencia de esta Licencia Pública son Atribución, No Comercial y Compartir Igual.

- h. **Material Licenciado** significa la obra artística o literaria, la base de datos u otro material al que el Licenciante aplicó esta Licencia Pública.
- i. **Derechos con licencia** significa los derechos que se le otorgan sujetos a los términos y condiciones de esta Licencia pública, que se limitan a todos los Derechos de autor y derechos similares que se aplican a Su uso del Material con licencia y que el Licenciante tiene autoridad para otorgar la licencia.
- j. **Licenciante** significa la(s) persona(s) o entidad(es) que otorga(n) los derechos bajo esta Licencia Pública.
- k. **No comercial** significa que no está destinado o dirigido principalmente a una ventaja comercial o compensación monetaria. A los fines de esta Licencia pública, el intercambio del Material con licencia por otro material sujeto a derechos de autor y derechos similares mediante el uso compartido de archivos digitales o medios similares no es comercial, siempre que no haya pago de compensación monetaria en relación con el intercambio.
- l. **Compartir** significa proporcionar material al público por cualquier medio o proceso que requiera permiso bajo los Derechos Licenciados, como reproducción, exhibición pública, ejecución pública, distribución, difusión, comunicación o importación, y poner material a disposición del público, incluso en formas en que los miembros del público pueden acceder al material desde un lugar y en un momento elegido individualmente por ellos.
- m. **Derechos sui generis sobre bases de datos** significa derechos distintos de los derechos de autor derivados de la Directiva 96/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de marzo de 1996, sobre la protección jurídica de las bases de datos, modificada y/o sucedida, así como otros derechos esencialmente equivalentes. en cualquier lugar del mundo.
- n. **Usted** se refiere al individuo o entidad que ejerce los Derechos Licenciados bajo esta Licencia Pública. **Tu** tiene un significado correspondiente.

Sección 2 - Alcance.

a. **Concesión de licencia** .

1. Sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia Pública, el Licenciante le otorga una licencia mundial, libre de regalías, no sublicenciable, no exclusiva e irrevocable para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Licenciado para:
 - A. reproducir y compartir el material con licencia, en su totalidad o en parte, solo con fines no comerciales; y
 - B. producir, reproducir y compartir material adaptado únicamente con fines no comerciales.
2. Excepciones y limitaciones . Para evitar dudas, cuando se apliquen Excepciones y Limitaciones a Su uso, esta Licencia Pública no se aplica y Usted no necesita cumplir con sus términos y condiciones.
3. Término _ El término de esta Licencia Pública se especifica en la Sección [6\(a\)](#) .
4. Medios y formatos; modificaciones técnicas permitidas . El Licenciante lo autoriza a ejercer los Derechos Licenciados en todos los medios y formatos, ya sean conocidos ahora o creados en el futuro, y a realizar las modificaciones técnicas necesarias para hacerlo. El Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ningún derecho o autoridad para prohibirle realizar las modificaciones técnicas necesarias para ejercer los Derechos Licenciados, incluidas las modificaciones técnicas

necesarias para eludir las Medidas Tecnológicas Efectivas. A los efectos de esta Licencia Pública, la simple realización de modificaciones autorizadas por esta Sección 2(a)(4) nunca produce Material Adaptado.

5. Destinatarios aguas abajo .

A. Oferta del licenciante: material con licencia . Cada destinatario del Material Licenciado recibe automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados bajo los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

B. Oferta adicional del Licenciante – Material Adaptado . Todos los destinatarios de su Material Adaptado reciben automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Adaptado bajo las condiciones de la Licencia del Adaptador que Usted aplica.

C. Sin restricciones aguas abajo . Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar Medidas tecnológicas efectivas al Material con licencia si hacerlo restringe el ejercicio de los Derechos con licencia por parte de cualquier destinatario del Material con licencia.

6. Sin respaldo Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como un permiso para afirmar o implicar que Usted es, o que Su uso del Material Licenciado está conectado con, o patrocinado, respaldado o otorgado estatus oficial por el Licenciante u otros designados para recibir atribución según lo dispuesto en la Sección 3(a)(1)(A)(i) .

b. **Otros derechos** .

1. Los derechos morales, como el derecho a la integridad, no se otorgan bajo esta Licencia Pública, ni tampoco los derechos de publicidad, privacidad y/u otros derechos de personalidad similares; sin embargo, en la medida de lo posible, el Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ninguno de esos derechos que posee el Licenciante en la medida limitada necesaria para permitirle ejercer los Derechos Licenciados, pero no de otra manera.

2. Los derechos de patente y marca comercial no están sujetos a esta Licencia pública.

3. En la medida de lo posible, el Licenciante renuncia a cualquier derecho a cobrarle regalías por el ejercicio de los Derechos Licenciados, ya sea directamente o a través de una sociedad de gestión en virtud de cualquier régimen de licencia obligatorio, obligatorio o obligatorio. En todos los demás casos, el Licenciante se reserva expresamente cualquier derecho a cobrar dichas regalías, incluso cuando el Material Licenciado se utilice para fines distintos a los No Comerciales.

Sección 3 – Condiciones de la Licencia.

Su ejercicio de los Derechos Licenciados está expresamente sujeto a las siguientes condiciones.

a. **atribución** _

1. Si comparte el material con licencia (incluso en forma modificada), debe:

A. conserve lo siguiente si lo proporciona el Licenciante con el Material Licenciado:

- i. identificación de los creadores del Material Licenciado y cualquier otra persona designada para recibir la atribución, de cualquier manera razonable solicitada por el Licenciante (incluso por seudónimo si se designa);
- ii. un aviso de derechos de autor;
- iii. un aviso que haga referencia a esta Licencia Pública;
- iv. un aviso que se refiere a la renuncia de garantías;
- v. un URI o hipervínculo al Material Licenciado en la medida de lo razonablemente posible;

B. indicar si modificó el Material con licencia y conservar una indicación de cualquier modificación anterior; y

C. indicar que el Material Licenciado tiene licencia bajo esta Licencia Pública, e incluir el texto, o el URI o el hipervínculo a, esta Licencia Pública.

2. Puede cumplir las condiciones de la Sección 3(a)(1) de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el Material con licencia. Por ejemplo, puede ser razonable satisfacer las condiciones al proporcionar un URI o un hipervínculo a un recurso que incluya la información requerida.
3. Si lo solicita el Licenciante, debe eliminar cualquier parte de la información requerida por la Sección 3(a)(1)(A) en la medida de lo razonablemente posible.

b. CompartirIgual .

Además de las condiciones de la Sección 3(a) , si comparte material adaptado que produce, también se aplican las siguientes condiciones.

1. La Licencia del Adaptador que solicita debe ser una licencia Creative Commons con los mismos Elementos de Licencia, esta versión o posterior, o una Licencia Compatible BY-NC-SA.
2. Debe incluir el texto, el URI o el hipervínculo a la Licencia del adaptador que solicita. Puede satisfacer esta condición de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el material adaptado.
3. Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar ninguna Medida Tecnológica Efectiva al Material Adaptado que restrinja el ejercicio de los derechos otorgados bajo la Licencia del Adaptador que usted aplica.

Sección 4 - Derechos Sui Generis de la Base de Datos.

Cuando los Derechos con licencia incluyen Derechos de base de datos Sui Generis que se aplican a Su uso del Material con licencia:

- a. para evitar dudas, la Sección 2(a)(1) le otorga el derecho de extraer, reutilizar, reproducir y Compartir todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos solo para fines no comerciales;
- b. si incluye todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos en una base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis, entonces la base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis (pero no su contenido individual) es Material adaptado, incluso para fines de Sección 3(b) ; y

- c. Debe cumplir con las condiciones de la Sección 3(a) si comparte todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos.

Para evitar dudas, esta Sección 4 complementa y no reemplaza Sus obligaciones bajo esta Licencia Pública donde los Derechos Licenciados incluyen otros Derechos de Autor y Derechos Similares.

Sección 5 – Renuncia de Garantías y Limitación de Responsabilidad.

- a. **A menos que el Licenciante acuerde lo contrario por separado, en la medida de lo posible, el Licenciante ofrece el Material con licencia tal como está y disponible, y no hace representaciones ni garantías de ningún tipo con respecto al Material con licencia, ya sea expresa, implícita, estatutaria u otra. . Esto incluye, sin limitación, garantías de título, comerciabilidad, idoneidad para un propósito particular, no infracción, ausencia de defectos latentes o de otro tipo, precisión, o la presencia o ausencia de errores, sean o no conocidos o detectables. Cuando las exenciones de responsabilidad de las garantías no estén permitidas en su totalidad o en parte, es posible que esta exención de responsabilidad no se aplique a usted.**
- b. **En la medida de lo posible, en ningún caso el Licenciante será responsable ante Usted por cualquier teoría legal (incluida, entre otras, la negligencia) o de otro modo por cualquier pérdida, costo directo, especial, indirecto, incidental, consecuente, punitivo, ejemplar u otro , gastos o daños que surjan de esta Licencia Pública o del uso del Material Licenciado, incluso si el Licenciante ha sido advertido de la posibilidad de tales pérdidas, costos, gastos o daños. Cuando no se permita una limitación de responsabilidad en su totalidad o en parte, es posible que esta limitación no se aplique a usted.**
- c. La renuncia de garantías y la limitación de responsabilidad proporcionada anteriormente se interpretará de manera que, en la medida de lo posible, se aproxime lo más posible a una renuncia absoluta y renuncia a toda responsabilidad.

Sección 6 – Plazo y Terminación.

- a. Esta Licencia Pública se aplica durante el término de los Derechos de Autor y Derechos Similares licenciados aquí. Sin embargo, si no cumple con esta Licencia pública, Sus derechos bajo esta Licencia pública terminarán automáticamente.
- b. Cuando su derecho a utilizar el Material con licencia haya terminado en virtud de la Sección 6(a) , se restablece:
1. automáticamente a partir de la fecha en que se solucione la infracción, siempre que se solucione dentro de los 30 días posteriores a su descubrimiento de la infracción; o
 2. previa reposición expresa por parte del Licenciante.
- Para evitar dudas, esta Sección 6(b) no afecta ningún derecho que el Licenciante pueda tener para buscar remedios por Sus violaciones de esta Licencia Pública.
- c. Para evitar dudas, el Licenciante también puede ofrecer el Material con licencia bajo términos o condiciones separados o dejar de distribuir el Material con licencia en cualquier momento; sin

embargo, hacerlo no rescindirá esta Licencia Pública.

d. Las Secciones 1 , 5 , 6 , 7 y 8 sobreviven a la terminación de esta Licencia Pública.

Sección 7 – Otros Términos y Condiciones.

- a. El Licenciante no estará obligado por ningún término o condición adicional o diferente comunicado por Usted a menos que se acuerde expresamente.
- b. Cualquier arreglo, entendimiento o acuerdo con respecto al Material Licenciado que no se establezca en este documento es independiente de los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

Sección 8 – Interpretación.

- a. Para evitar dudas, esta Licencia pública no reduce, limita, restringe ni impone condiciones sobre ningún uso del Material con licencia que podría hacerse legalmente sin el permiso de esta Licencia pública, y no se interpretará como tal.
- b. En la medida de lo posible, si alguna disposición de esta Licencia Pública se considera inaplicable, se reformará automáticamente en la medida mínima necesaria para hacerla exigible. Si la disposición no puede ser reformada, se separará de esta Licencia Pública sin afectar la exigibilidad de los términos y condiciones restantes.
- c. No se renunciará a ningún término o condición de esta Licencia Pública y no se permitirá el incumplimiento a menos que el Licenciante lo acepte expresamente.
- d. Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como una limitación o renuncia a los privilegios e inmunidades que se aplican al Licenciante o a Usted, incluidos los procesos legales de cualquier jurisdicción o autoridad.

Creative Commons no es parte de sus licencias públicas. No obstante, Creative Commons puede optar por aplicar una de sus licencias públicas al material que publica y, en esos casos, será considerado el "Licenciante". El texto de las licencias públicas Creative Commons está dedicado al dominio público bajo la [Dedicación de Dominio Público CC0](#) . Excepto con el propósito limitado de indicar que el material se comparte bajo una licencia pública de Creative Commons o según lo permitan las políticas de Creative Commons publicadas en creativecommons.org/policies, Creative Commons no autoriza el uso de la marca comercial "Creative Commons" o cualquier otra marca comercial o logotipo de Creative Commons sin su consentimiento previo por escrito, lo que incluye, entre otros, en relación con cualquier modificación no autorizada de cualquiera de sus licencias públicas o cualquier otro acuerdo, entendimientos o acuerdos relacionados con el uso de material con licencia. Para evitar dudas, este párrafo no forma parte de las licencias públicas.

Se puede contactar a Creative Commons en creativecommons.org .

Idiomas adicionales disponibles: العربية , čeština , Dansk , Deutsch , Ελληνικά , Español , euskara , suomeksi , français , Frysk , hrvatski , Bahasa Indonesia , italiano , 日本語 , 한국어 , Lietuvių , latviski , te reo Māori , Nederlands , norsk , polski , portugués , română , русский , Slovenščina , svenska ,

[Türkçe](#) , [українська](#) , [中文](#), [華語](#). Lea las [preguntas frecuentes](#) para obtener más información sobre las traducciones oficiales.