

Serie de casos clínicos, en pacientes con covid – 19 tratados con hidroxiclороquina y otros medicamentos

Autor: Q.F. Carmen Gloria Duvauchelle Ruedi
Revisor: M.Sc. Q.F. Verónica Vergara Galván

INTRODUCCIÓN:

Este artículo trata acerca de una serie de ocho casos clínicos, tomados a partir de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, entre los meses de abril y mayo de este año, de pacientes diagnosticados con COVID 19, cuyos tratamientos incluyen, en todos los casos, Hidroxiclороquina (HCQ).

Los casos clínicos que se describen han sido estudiados y evaluados por el Comité de Farmacovigilancia (CFV), del Instituto de Salud Pública de Chile, y seleccionados para este artículo con el fin de ilustrar situaciones particulares en el contexto del uso de medicamentos durante la pandemia en nuestro país, aportando así elementos importantes para el aprendizaje en Farmacovigilancia.

A continuación, se describe cada caso clínico, para luego dar paso a los resultados del análisis, y concluir con una breve discusión acerca de los mismos.

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO N°1:

Paciente de sexo masculino, 59 años de edad, 82 Kg de peso y 165 cm de estatura, con antecedentes de artritis reumatoidea en tratamiento con metotrexato y leflunomida, sin antecedentes de alergias, es hospitalizado por Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) por SARS-CoV-2. El paciente es tratado con HCQ desde el 28 de marzo al 01 de abril de este año, presentando diarrea de 4 días de duración, con 2 a 3 deposiciones líquidas al día, de baja cuantía, sin elementos patológicos y con fecha de inicio el 29 de marzo, la cual fue pesquisada como RAM asociada a HCQ. Los fármacos administrados y esquemas posológicos se muestran en la tabla ¹.

La HCQ se administra inicialmente el 28 de marzo, con una dosis de carga de 400 mg c/12 hrs., vía oral, para continuar posteriormente con dosis de 200 mg c/12 hrs por la misma vía de administración.

Frente a esta RAM, se tomó como medida la suspensión de la administración de HCQ, y el paciente se recuperó. Esto se confirma en el “Detalle Registro de Deposiciones”: 29 de marzo: 100 mL deposiciones líquidas; 30 de marzo: 250 mL deposiciones líquidas; 31 de marzo: 150 ml deposiciones líquidas; 01 de abril: deposiciones blandas; 02 de abril: deposiciones blandas; 03 de abril: deposiciones formadas ¹.

Tabla 1.*Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°1*

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía de Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármaco Sospechoso						
Hidroxiclороquina	200mg	2 veces/día	VO	28/03/2020	01/04/2020	COVID-19
Fármacos Concomitantes						
Omeprazol	20mg	1 vez/día	VO	29/03/2020	Continúa	Profilaxis úlceras por estrés
Paracetamol	1 g	3 veces/día	VO	29/03/2020	Continúa	Analgesia
Prednisona	5 mg	1 vez/día	VO	29/03/2020	Continúa	Artritis reumatoidea
Sulfametoxazol/ Trimetoprim	2.400 mg	semanal	VO	29/03/2020	Continúa	Profilaxis
Enoxaparina	40 mg	1 vez/día	SC	29/03/2020	Continúa	Tromboprofilaxis
Azitromicina	500 mg	1 vez/día	IV	28/03/2020	30/03/2020	NAC
Ceftriaxona	2 g	1 vez/día	IV	28/03/2020	30/03/2020	NAC
Bisoprolol	1,25 mg	2 veces/día	VO	29/03/2020	Continúa	Hipertensión arterial

VO: vía oral SC: subcutánea IV: intravenosa

CASO CLÍNICO N°2:

Paciente de sexo masculino, 62 años de edad, 96 Kg de peso y 167 cm de estatura, sin antecedentes clínicos particulares ni patologías de base, sin alergias conocidas, es hospitalizado desde el 29 de marzo, de este año, por NAC secundaria a SARS-CoV-2. El paciente recibe tratamiento con HCQ con una dosis de carga de 400 mg c/12 hrs. vía oral, a partir del 30 de marzo, y luego 200 mg c/12 hrs. vía oral. El 31 de marzo, segundo día de tratamiento con HCQ, el paciente presenta diarrea, de un día de duración, con tres episodios de deposiciones líquidas, sin elementos patológicos ni disfunciones, sospechándose RAM por HCQ. Se obtiene PCR negativo para Clostridium difficile. El 01 de abril se suspende HCQ. El paciente evoluciona con deposiciones blandas y posteriormente formadas. Los fármacos administrados y esquemas posológicos se muestran en la tabla 2.

Como acciones tomadas frente a la RAM, se suspende la administración de HCQ. El paciente se recupera².

CASO CLÍNICO N°3:

Paciente de sexo masculino, adulto, de edad indeterminada, sin detalle de peso ni talla, con hipertensión y diabetes en tratamiento, presenta infección por SARS-CoV-2, en ventilación mecánica (VM) por neumonía viral y/o comunitaria. El paciente es tratado con HCQ y azitromicina, con dosis de 200 mg, 2 veces/día y 250 mg, 1 vez/día, respectivamente, desde el 23 de marzo hasta el 24 del mismo mes. Ese último día, el paciente presenta prolongación del intervalo QT, alcanzando un valor de hasta 570 milisegundos(ms), la cual fue pesquisada como sospecha de RAM a HCQ y azitromicina. Los fármacos administrados y esquemas posológicos se describen en la tabla 3.

Como acciones tomadas frente a la RAM, se suspende la administración de los fármacos sospechosos. Sin embargo, hasta el día de la notificación, 02 de abril, el paciente no se había recuperado³.

Tabla 2:

Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°2.

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármaco Sospechoso:						
Hidroxycloquina	200mg	2 veces/día	VO	30/03/2020	01/04/2020	COVID-19
Fármacos Concomitantes:						
Paracetamol	1 g	3 veces/día	VO	30/03/2020	Continúa	Analgesia
Omeprazol	20mg	1 vez/día	VO	30/03/2020	Continúa	Profilaxis úlcera gástrica
Enoxaparina	40 mg	1 vez/día	SC	30/03/2020	Continúa	Tromboprofilaxis
Ceftriaxona	2 g	1 vez/día	IV	30/03/2020	31/03/2020	NAC
Azitromicina	500 mg	1 vez/día	IV	30/03/2020	31/03/2020	NAC

VO: vía oral SC: subcutánea IV: intravenosa

Tabla 3:

Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°3

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármacos Sospechosos:						
Azitromicina	250 mg	1 vez/día	VO	23/03/2020	24/03/2020	Tratamiento NAC
Hidroxycloquina	200mg	2 veces/día	VO	23/03/2020	24/03/2020	Tratamiento SARS-COVID-19
Fármacos Concomitantes:						
Midazolam	1.050 mg	1 vez/día	IV	23/03/2020	Continúa	Sedación
Fentanilo	3.360 mcg	1 vez/día	IV	23/03/2020	Continúa	Analgesia

VO: vía oral IV: intravenosa

CASO CLÍNICO N°4:

Paciente de sexo masculino, de 80 años de edad, 58 Kg de peso y 158 cm de estatura, activo, autovalente, con hipoacusia, sin alergias, con apendicectomía, consulta en Servicio de Urgencia el 01 de abril por un cuadro de 3 días caracterizado por tos seca, dificultad respiratoria, sin fiebre cuantificada, sin contacto con sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2. El paciente se encuentra saturando hasta 89% ambiental, subfebril 37,8°C, taquicárdico (112 lpm), normotenso. Los exámenes complementarios y de imágenes apoyan sospecha de NAC-COVID-19. TAC de tórax indica: "Neumonía multifocal bilateral atípica, considerar infección por COVID. Hernia hiatal", motivo por el

cual se le hospitaliza. El tratamiento del paciente comienza con la administración de HCQ y azitromicina. Se controla a diario el valor de QT con ECG, cuyos resultados variaban entre 392-440 ms, de un basal de 389 ms. El 05 de abril se observa 440ms, notificándose QT alargado de duración 24 horas, como RAM asociada a HCQ y azitromicina; al día siguiente, se mide en 397ms. Se controlan también los electrolitos plasmáticos, manteniéndose el potasio (K+) cerca del límite inferior del rango normal [3,5-5,3 mmol/L], entre 3,7-3,4mmol/L, con magnesio y calcio en límites normales. La función hepática y renal se encuentran dentro de límites normales. Se realizan tres PCR para SARS-CoV-2 los días 02, 05 y 09 de abril, que resultan

Tabla 4:

Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°4

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármacos Sospechosos:						
Hidroxicloroquina (Lab. Sanitas)	200mg	2 veces/día	VO	03/04/2020	06/04/2020	Empírico COVID-19
Azitromicina (Lab. Pfizer)	500 mg	1 vez/día	IV	02/04/2020	06/04/2020	NAC multilobar atípica ATS III
Fármacos Concomitantes						
Ceftriaxona	2 gramos	1 vez/día	IV	02/04/2020	08/04/2020	NAC multilobar atípica ATS III
Ipratropio Bromuro	2 puff	6 veces/día	Inhalación	01/04/2020	10/04/2020	NAC multilobar atípica ATS III
Salbutamol	2 puff	4 veces/día	Inhalación	01/04/2020	10/04/2020	NAC multilobar atípica ATS III
Dalteparina	5000 U.	1 vez/día	SC	02/04/2020	10/04/2020	Tromboprofilaxis
Omeprazol	20mg	2 veces/día	VO	05/04/2020	10/04/2020	Protección gástrica
Amlodipino	5 mg	1 vez/día	VO	03/04/2020	10/04/2020	HTA
Paracetamol	1 gramo	Según necesidad	VO	01/04/2020	10/04/2020	En caso de fiebre
Hidroxicloroquina (Lab. Sanitas)	400mg	2 veces/día	VO	02/04/2020	02/04/2020	Empírico COVID-19

VO: vía oral SC: subcutánea IV: intravenosa

negativos, con cultivos e IFI viral también negativos. Se mantiene con necesidad de 2L de O₂. Los fármacos administrados y esquemas posológicos se describen en la tabla 4.

El paciente evoluciona recuperándose hasta no requerir O₂, y se le da de alta el 10 de abril con indicaciones de: reposo relativo, aislamiento social por 14 días, y concurrir a Servicio de Urgencia si hay dificultad respiratoria, entre otros⁴.

CASO CLÍNICO N°5:

Paciente de sexo masculino, de 31 años de edad, 66 Kg de peso y 166 cm de estatura, portador de Insuficiencia Respiratoria Aguda, ingresa al Centro Hospitalario el 23 de marzo, con valores de Sodio: 136 mEq/L [rango normal: 136 a 145 mEq/L] y K⁺: 4,4 mmol/L [rango normal: 3,5-5,3 mmol/L]. La historia clínica del paciente incluye hipertensión arterial, anemia secundaria a enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, en hemodiálisis tri-semanal, dializándose los días 25, 27 y 30 de marzo, y el 01 de abril. El paciente ingresa a UCI el 24 de marzo, con SOFA 7, APACHE II,

temperatura corporal de 37,5°C, confirmando SARS-CoV-2 (+). Los resultados de los exámenes arrojan LDH: 260 U/L [rango normal: 140 U/L-280 U/L], CK total: 118 µg/L [rango normal: 10-120 µg/L], GOT: 12 UI/L [rango normal: 12-38 UI/L], GPT: 5,0 UI/L [rango normal: 7 – 41 UI/L], FA: 167 UI/L [rango normal: 44-147 UI/L]; Leucocitos: 3.080 por µL de sangre [rango normal: 4.500-11.000/ µL], linfocitos: 7% [rango normal: 25-33%], K: 4,4 mmol/L, Magnesio: 2,17 mmol/L [rango normal: 1,5-2,5 mEq/L] y Dímero D: 1.256 ng/mL [rango normal: <500 ng/mL]. Se inicia el tratamiento del paciente con HCQ y azitromicina, controlando electrolitos plasmáticos y ECG, cada 12 hrs. Se administra HCQ el 25 de marzo (primer día) 400 mg/12 hrs (no obstante haber recibido una dosis de 400 mg el 24 de marzo), y a partir del día siguiente, se ajusta la dosis a 200 mg/día. La administración de azitromicina se inicia el 24 de marzo con dosis de 500 mg, los primeros 2 días, ajustándose a 250 mg el 26 del mismo mes. Sin embargo, este mismo día se suspende por QTc de 495 ms y se realiza suspensión gradual de los fármacos que prolongan el QT. La RAM notificada fue QT alargado, con fecha de inicio de 26

Tabla 5a:

Mediciones del Intervalo QT

Días	24/03	25/03	26/03	27/03	28/03	29/03	30/03	31/03
QT (milisegundos)	467 (corregido a 476)	464	495	513	493	491	563	472

Tabla 5b:

Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°5

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármaco Sospechoso						
Hidroxiclороquina	400 mg	2 veces/día	Sistémica	25/03/2020	28/03/2020	COVID-19
Fármacos Concomitantes						
Azitromicina	500 mg	1 vez/día	Sistémica	24/03/2020	26/03/2020	Tratamiento NAC grave

de marzo y duración de 4 días. Por esta razón, el día 28 de marzo se suspende HCQ.

El paciente presenta los valores de QT que se muestran en la tabla 5a.

Los fármacos administrados y esquemas posológicos son los descritos en la tabla 5b. El 29 de marzo se indica quetiapina 100 mg, cada 8 hrs., para intentar "inicio de weaning", recibiendo tres dosis. Se suspende por intervalo QT de 563 ms. Se inicia manejo de delirium con clonidina. Se desconoce el resultado de la RAM⁵.

CASO CLÍNICO N°6:

Paciente de sexo masculino, de 62 años de edad, 84 Kg de peso y 178 cm de estatura, sin patologías previas, sin antecedentes de uso de HCQ ni de prolongación de QT, es diagnosticado con SARS-CoV-2.

Se inicia el tratamiento con HCQ, con valores de QT dentro de rangos normales. El ECG practicado al paciente al ingreso del centro de salud es normal. A diario se evalúa el aumento del valor de la onda QT sin presentar problemas cardiovasculares asociados y sin compromiso hemodinámico. Sin embargo, al cuarto día de iniciado el tratamiento (06 de abril), 12 hrs. después de su administración, se evidencia una prolongación de QT de 477 a 529 ms, suspendiéndose de forma inmediata la administración de HCQ, con lo cual el QT se normaliza a 460 ms. Los fármacos administrados y esquemas posológicos se describen en la tabla 6.

El paciente se recupera y es dado de alta 3 días luego de la reacción adversa, sin secuelas. En consulta ambulatoria, 15 días luego del alta, se realiza ECG donde QT permanece normal⁶.

Tabla 6:

Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°6

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármaco Sospechoso						
Hidroxiclороquina	2.000 mg	Dosis total	VO	02/04/2020	06/04/2020	COVID-19
Fármacos Concomitantes						
Magnesio Sulfato	2.500 mg	2 veces/día	IV	02/04/2020	09/04/2020	Electrolitoterapia
Potasio cloruro	1.200 mg	3 veces/día	VO	02/04/2020	09/04/2020	Electrolitoterapia
Metamizol	3 g	Dosis total	Infusión continua	02/04/2020	06/04/2020	Fiebre
Paracetamol	1 g	3 veces/día	VO	02/04/2020	09/04/2020	Mialgia
Enoxaparina (Clexane®)	80 mg	1 vez/día	SC	02/04/2020	09/04/2020	Tromboflebitis

VO: vía oral SC: subcutánea IV: intravenosa

CASO CLÍNICO N°7:

Paciente de sexo masculino, de 81 años de edad, 74 Kg de peso y 174 cm de estatura, con antecedentes de exposición previa a HCQ, por tratamiento ambulatorio de artritis reumatoide, en dosis de 200 mg/día, sin manifestaciones de prolongación QT, es diagnosticado SARS-CoV-2, con falla respiratoria aguda. Se inicia tratamiento con HCQ, el 11 de abril de este año, siguiendo el Protocolo Manejo COVID-19, con QT medido y calculado según frecuencia cardíaca en 394 ms. Luego de 3 días de tratamiento, el QT se prolonga llegando a 474 ms, notificándose como RAM, con fecha de inicio el 13 de abril. Dicho valor se objetiva en ECG ajustando valor con frecuencia cardíaca por lo que se decide suspender HCQ, evitar otros prolongadores de QT y realizar ecocardiograma donde se demuestra falla cardíaca. Los fármacos

administrados y esquemas posológicos se describen en la tabla 7.

El paciente es dado de alta sin evidencias de nuevas alteraciones electrocardiográficas. Se solicita efectuar control cardiológico 14 días posterior al alta para controlar diagnóstico de miocardiopatía hipertrofica diagnosticada durante esta hospitalización⁷.

CASO CLÍNICO N°8:

Paciente de sexo masculino, de 64 años de edad, 80 Kg de peso y 180 cm de estatura, sin antecedentes mórbidos, el 30 de marzo es confirmado por PCR con NAC grave por SARS-CoV-2; además se sospecha de disfunción renal aguda. Los exámenes practicados al paciente arrojan el siguiente resultado: PCR: 164,9 mg/dL [rango normal: <1,0 mg/dL], Dímero D: 609;

Tabla 7:

Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°7

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármaco Sospechoso						
Hidroxiclороquina	1.200 mg	Dosis total	VO	11/04/2020	13/04/2020	COVID-19
Fármacos Concomitantes						
Dexmedetomidina	400 mcg	Dosis Total	IV (infusión continua)	11/04/2020	29/04/2020	Sedación
Fentanilo	3.600 mcg	Dosis Total	IV (infusión continua)	13/04/2020	20/04/2020	Analgesia
Cisatracurio	480 mg	Dosis Total	IV (infusión continua)	13/04/2020	20/04/2020	Relajo neuromuscular
Metadona	2,5 mg	3 veces/día	IV (en bolo)	13/04/2020	13/04/2020	Disnea
Ceftriaxona	1 g	3 veces/día	IV (en bolo)	13/04/2020	27/04/2020	Neumonía
Paracetamol	1 g	3 veces/día	IV (en bolo)	13/04/2020	20/04/2020	Fiebre
Magnesio Sulfato	2.500 mg	3 veces/día	IV (en bolo)	13/04/2020	10/05/2020	Electrolitoterapia
Potasio cloruro	3 g	Dosis Total	IV (infusión continua)	11/04/2020	11/05/2020	Electrolitoterapia

VO: vía oral IV: intravenosa

Tabla 8:*Medicamentos utilizados por el paciente. Caso Clínico N°8*

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Administración	Fecha inicio	Fecha término	Motivo prescripción
Fármaco Sospechoso						
Hidroxiclороquina	400mg	2 veces/día	Sistémico	03/03/2020	03/03/2020	COVID-19
Fármacos Concomitantes						
Atracurio	600 mg	Dosis total	IV	02/04/2020	03/04/2020	Bloqueo neuromuscular PRONO
Midazolam	300 mg	Dosis total	IV	02/03/2020	Continúa	No se informa
Fentanilo	6.000 mcg	Dosis total	IV	02/04/2020	Continúa	Analgesia
Ceftriaxona	1 g	2 veces/día	IV	13/04/2020	Continúa	NAC grave

IV: intravenoso

temperatura corporal: 37,5°C. Los valores de pruebas de laboratorio encontrados el 01 de abril, son: Sodio: 131 mEq/L [rango normal: 136 a 145 mEq/L], K+: 3,81 mEq/L [rango normal: 3,5-5,3 mEq/L], Cloro: 95 mEq/L [rango normal: 96 a 106 mEq/L], LDH: 295 U/L [rango normal: 140 U/L-280 U/L]. El intervalo QT de ingreso es de 385 ms, con presión arterial sistólica de 148 mmHg y diastólica de 74 mmHg. La diuresis acumulada fue de 375 mL, el recuento de leucocitos: 10.100/μL [rango normal: 4.500-11.000/μL]. El 02 de abril, los valores de los exámenes son: Linfocitos 10% [rango normal: 25-33%], Sodio: 132 mEq/L, K+: 3,62 mEq/L; Cloro: 97 mEq/L, y el 03 de abril se conoció el valor de Dímero D: 1.824 ng/mL [rango normal: <500 ng/mL].

El paciente evoluciona en la madrugada del 03 de abril con eventos arrítmicos, flutter, fibrilación auricular (FA) y taquicardia supraventricular. Para tratar la RAM descrita, se administra bolo de amiodarona 300 mg IV, luego se inicia 900 mg de amiodarona en bomba de infusión continua, buscando mantener pronó, sin embargo, el paciente continúa con arritmias. Se decide supinar a las 04:45 hrs. AM y reevaluar ritmo

cardíaco. Persiste con salvas de flutter y FA. Se realiza cardioversión eléctrica, sin nuevos eventos arrítmicos. Los fármacos administrados y esquemas posológicos se describen en la tabla 8⁸.

RESULTADOS

Los casos clínicos descritos han sido evaluados por el CFV9,10 de este Instituto, asignándoles categorías de causalidad, de acuerdo al método establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), conocido como "Método de Causalidad de la OMS". Dentro de la evaluación, además se incluye la asignación de seriedad y tipo de RAM. La HCQ es notificada como fármaco sospechoso en todos los casos descritos, mientras que la azitromicina, presente en cinco de los ocho casos clínicos vistos, en sólo dos es notificada como sospechosa, estando en los tres restantes, en calidad de concomitante.

Es importante recordar que la determinación de causalidad de una notificación de RAM, es sobre una sospecha de reacción adversa a medicamentos, y corresponde a la probabilidad de una relación causal

entre la exposición de uno o varios fármacos, y el o los efectos adversos notificados¹¹.

Los CASOS 1 y 2 son evaluados asignándoles la categoría de causalidad Posible, dado que existe, en cada uno de éstos, una secuencia temporal razonable entre la administración de HCQ y la aparición de diarrea¹², RAM que puede ser explicada también por los fármacos administrados concomitantemente, como azitromicina¹³ y ceftriaxona¹⁴. Además, se consideran casos No Serios, ya que no mediaron ninguna de las causales para considerarlas Serias (hospitalización, prolongación de la misma, amenaza de la vida y secuelas), y se clasificó la RAM de tipo A (dosis dependiente).

Los CASOS 3, 4, 5 y 7 son evaluados también con la causalidad Posible, dado que existe una secuencia temporal razonable entre la administración de HCQ y azitromicina, (CASOS 3, 4 y 5) e HCQ y metadona (CASO 7) y la aparición de la RAM, es decir la prolongación del intervalo QT^{12,13,16}. Además, la quetiapina, en el CASO 5, administrada para el proceso de desconexión de la VM del paciente, también puede causar alargamiento del intervalo QT¹⁵, lo que se puede ver reflejado en el valor alcanzado con fecha 30 de marzo (Tabla 5b). Los CASOS 3 y 5 se consideran Serios, ya que la prolongación de QT alcanza valores mayores a 500 ms, siendo éste, un valor crítico para el paciente, por cuanto puede generar problemas cardiacos que ponen en riesgo su vida, mientras que los CASOS 4 y 7 se consideran No Serios, dado los valores de QT inferiores a 500ms¹⁷. Los casos son clasificados como RAM de tipo A.

A diferencia de los anteriores, el CASO 6 es evaluado como Probable; si bien existe una secuencia temporal razonable entre la administración de HCQ y la aparición de la RAM, prolongación del intervalo QT, este evento no puede ser explicado por ninguno de los fármacos administrados concomitantemente ni por las patologías concurrentes. Se considera Serio, dado los valores alcanzados de QT, mayores a 500 ms, y se clasificó como RAM de tipo A.

Por último, el CASO 8 es evaluado como Posible,

dado que existe una secuencia temporal razonable entre la administración de HCQ y la aparición de la RAM, fibrilación auricular, sin poder descartar la contribución de la patología base (SARS-CoV-2) en la manifestación clínica cardiaca de la reacción adversa. Se considera Serio y la clasificación de la RAM de tipo A.

DISCUSIÓN

El manejo farmacológico del cuadro SARS-CoV-2 sigue siendo objeto de investigación y controversia, sin una terapia estándar universalmente aceptada. Dentro de los medicamentos que se han utilizado con mayor frecuencia en estos pacientes, aunque sin evidencia concluyente de eficacia, están los derivados de la quinina: cloroquina e hidroxicloroquina¹⁸.

Las publicaciones disponibles hasta el momento sobre la utilidad de cloroquina e hidroxicloroquina para esta enfermedad, corresponden a un reducido número de estudios, con cifras acotadas de pacientes, y beneficios, si acaso, moderados, que se expresan en variables que no necesariamente reflejan un efecto clínicamente relevante para los pacientes; diversos artículos de revisión recientes indican que la información actualmente disponible no constituye una evidencia suficiente para fundamentar el uso del medicamento en esta indicación y tampoco permite definir el régimen posológico óptimo¹⁸.

Los casos clínicos vistos entregan información conocida y esperada de ciertas RAM asociadas al uso de HCQ: diarrea, prolongación del intervalo QT y fibrilación auricular, las que se encuentran descritas en su ficha técnica¹³. Sin embargo, se puede evidenciar que tanto la causalidad como la seriedad de la RAM dependen de diversos factores y no sólo de la naturaleza del o los medicamentos considerados sospechosos. La condición clínica y características del paciente, los medicamentos administrados concomitantemente, los tratamientos dados a las RAM, entre muchos otros condicionantes, pueden marcar la diferencia en la evolución de un paciente, hacia una adecuada recuperación de una reacción adversa y otra que no lo sea.

Es así que, las notificaciones de sospechas de RAM permiten entregar valiosa información que incrementa el conocimiento acerca de la relación riesgo/beneficio de los fármacos y su perfil de seguridad, contribuyendo de esta manera a la práctica clínica, al uso racional de medicamentos, a un menor costo en la atención de salud también, y al acceso a mejores tratamientos y resultados. De allí la importancia de realizar notificaciones de sospechas de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia, responsable de coordinar el Programa Nacional de Farmacovigilancia en nuestro país, de tal manera de continuar fortaleciendo los sistemas de vigilancia de medicamentos, para la detección de RAM, como los vistos en estos casos, en que el uso de estos fármacos, en estas indicaciones, se ha incrementado en estos tiempos de pandemia.

REFERENCIAS:

- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2004-53327.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2004-53373.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2004-53218.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2004-53401.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2004-53428.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2005-53963.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2005-53964.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2004-53427.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesiones N° 2 de 24/04/2020.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Actas de reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesiones N° 3 de 29/05/2020.
- Uppsala Monitoring Center. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la Instalación y puesta en Funcionamiento de un Centro de FV. Uppsala, 2001.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Hidroxicloroquina. [actualizada 06/2020; citada 27/07/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83938/FT_83938.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Azitromicina. [actualizada 09/2020; citada 02/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65600/FT_65600.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Ceftriaxona. [actualizada 04/2019; citada 28/07/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62636/FT_62636.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Qudix. [actualizada 04/2019; citada 28/07/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70169/FT_70169.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Metasedin. [actualizada 06/2020; Citada 28/07/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/17128/FT_17128.html
- García MA, Gómez de Diego JJ. COVID-19 y afectación cardíaca. Rev Chil Anest [En línea] 2020; 49(3): 397-400. Disponible en: <https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv49n03-018/>.
- Instituto de Salud Pública de Chile. [En línea] Orientaciones para la monitorización de efectos adversos en pacientes con Covid 19 en tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina. [actualizada 05/2020; citada 02/11/2020] Disponible en <http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/05/document13-05-2020-120243-compressed.pdf>