

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/Hidroxiclороquina: 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-hidroxiclороquina-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*.

