



Comunicado 01
(Marzo, 25 de 2020)

DIRIGIDO A LOS MEDICOS PRESCRIPTORES

Consideraciones sobre el uso de hidroxiclороquina y azitromicina como tratamiento de infección por SARS-CoV-2.

La Asociación Colombiana de Farmacología, la Universidad Tecnológica de Pereira, el Grupo de Investigación de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia y Audifarma S.A con relación a los reportes del uso de los medicamentos cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina en el tratamiento de la infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), causante de la enfermedad denominada COVID-19, pandemia sobre la cual la información es insuficiente, se permiten recordar lo siguiente:

1. La racionalidad de implementar estas terapias en el manejo de la actual pandemia se basa en resultados positivos en análisis *in-vitro* y fundamentalmente en un ensayo clínico realizado por investigadores en Francia. Dicho ensayo no fue aleatorio, con análisis de solo 36 pacientes (20 en el grupo de tratamiento) y tuvo como desenlace primario el *clearance* virológico a los 6 días luego de la inclusión¹.
2. Si bien el ensayo reporta datos prometedores y esperanzadores, consideramos que la evidencia actual no es suficiente para recomendar la utilización de dichos medicamentos a gran escala, y mucho menos como terapia profiláctica.
3. En caso de que el personal de la salud determine prescribir cloroquina o hidroxiclороquina (con o sin azitromicina) para el manejo de pacientes con COVID-19, se deben tener en cuenta sus debidas precauciones, contraindicaciones y riesgo de reacciones adversas, así como una evaluación muy razonada del perfil beneficio/riesgo para cada paciente:
 - a) Cloroquina/hidroxiclороquina: alteraciones cardíacas (bloqueo AV, de rama y prolongación del intervalo QT), efectos extrapiramidales, trastornos hematológicos (están contraindicadas en agranulocitosis y pacientes con déficit de G6PD), alteraciones neuromusculares, hipoglicemia, alteraciones de campos visuales/retinopatías, hipersensibilidad, entre otras.



- b) Azitromicina: alteración en la conducción cardíaca (prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular polimórfica), sobreinfecciones bacterianas, alteraciones dermatológicas, hipersensibilidad, entre otras.
- c) El uso simultáneo de cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina genera una potencial interacción farmacológica que requiere un monitoreo cercano, debido al alto riesgo de prolongar el intervalo QT y finalmente causar una arritmia cardíaca que puede ser mortal.
- d) En situaciones clínicas especiales (edad avanzada, sexo femenino, bradicardia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, cardiopatía isquémica, falla cardíaca, hipertensión arterial, arritmias, hipotiroidismo, etc.) y otros fármacos que esté recibiendo el paciente (muy posiblemente con polifarmacia – 5 o más medicamentos) y que tienen el potencial de causar una prolongación del intervalo QT (antiarrítmicos y psicofármacos como los antidepresivos y antipsicóticos, antihistamínicos, antimicóticos azoles, anticolinérgicos, procinéticos, antieméticos), el riesgo de arritmias cardíacas fatales puede incrementarse mucho más aún.
- e) Se aconseja realizar electrocardiograma (EKG) de inicio y de control diario a los pacientes con estas terapias, para así verificar y detectar tempranamente la presencia de prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y la necesidad de modificar o suspender el tratamiento. Si en el EKG previo el paciente tenía un intervalo QTc menor a 400 mseg, en los siguientes, el médico debería considerar retirar el o los medicamentos si se elevó a 440 mseg en hombres y 460 mseg en mujeres. El máximo valor tolerable para un paciente cuyo intervalo QT inicial era mayor de 400 mseg no debería ser superior a 480 mseg. Los valores máximos normales en hombres son 470 mseg y en mujeres 480 mseg.

Cabe mencionar que el ensayo francés consideró como criterios de exclusión aquellos pacientes con alergias a los medicamentos de estudio, historia de retinopatía, déficit de G6PD y prolongación del intervalo QT; así como embarazadas y pacientes brindando lactancia materna.

Así mismo, se debe recordar que la azitromicina fue administrada como terapia para prevenir sobreinfecciones, no estaba dentro de los esquemas de manejo inicial para infección para COVID-19. Solamente seis pacientes del grupo de hidroxicloroquina recibieron concomitantemente azitromicina (con realización de EKG de control diariamente). Aún no se reportaron los datos de eventos adversos dentro del estudio.



El uso de hidroxiclороquina o cloroquina, concomitantemente con azitromicina, debe ser una prescripción muy razonada, por los médicos tratantes, quienes definirán el beneficio/riesgo individual del paciente para la administración de esta terapia combinada; y debe evitarse al máximo que exista una automedicación, dada la cantidad de información a la cual los pacientes actualmente tienen acceso; con base en todos los riesgos ya mencionados y los resultados que aún no son concluyentes para el tratamiento de la infección por COVID-19 con estos medicamentos.

Es imperativo que los pacientes no se automediquen, el uso de cualquiera de estos medicamentos solo puede hacerse tras la prescripción de un médico con experiencia en el manejo de este tipo de antimicrobianos y en un ambiente hospitalario.

Estamos frente a un proceso dinámico, y en la medida que se vaya generando nueva información, estaremos emitiendo comunicados de actualización.

Jorge Enrique Machado Alba, MD, PhD

Presidente Asociación Colombiana de Farmacología
Director Grupo de Investigación de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Universidad Tecnológica de Pereira

Patricia Granada Echeverri, MD, PhD

Decana
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Tecnológica de Pereira

Daniel Torres Bahamon, MD, MSc.

Director de Investigación Farmacoepidemiológica
Audifarma S.A.



Referencias bibliográficas.

1. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
2. ACIN: información sobre COVID-19
<http://www.acin.org/index.php/guias/coronavirus>
3. Ministerio de Salud y Protección Social <https://d2jsqrio60m94k.cloudfront.net/>
4. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. N Engl J Med. 2008;358(2):169-76.
5. Listados de medicamentos con riesgo de causar prolongación del intervalo QT <https://www.crediblemeds.org/>