Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

ORIENTACIONES PARA LA MONITORIZACION DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON COVID 19 EN TRATAMIENTO CON CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA.

Versión 1.0
08 de mayo de 2020
Santiago, Chile

COVID-19 ISP

Responsables Técnicos y Revisores:

Q.F. Juan Roldán Saelzer
Jefe Subdepartamento Farmacovigilancia

Q.F. Verónica Vergara Galván
Jefa Sección Farmacovigilancia

Q.F. María Francisca Aldunate González
Jefa Sección Información de medicamentos

Dr. Mario Ortiz Olcay
Cardiólogo, Comité Asesor Farmacovigilancia

I. INTRODUCCIÓN:

El manejo farmacológico del cuadro COVID-19 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 hidroxicloroquina.

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 óptimo.[1-6]

En marzo de 2020, la Food and Drug Administration (FDA) concedió una autorización de uso de emergencia para cloroquina e hidroxicloroquina, ante una solicitud específica de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA, por sus siglas en inglés), basándose en que estos medicamentos estarían siendo incorporados en recomendaciones clínicas para pacientes hospitalizados en varios países, a partir de datos in vitro y algunos datos clínicos anecdóticos obtenidos de series de casos.[7]

La FDA señaló que el uso de estos medicamentos, que no cuentan con autorización para su uso en COVID-19, se deben usar preferentemente en el contexto de ensayos clínicos controlados randomizados, que puedan generar evidencia sobre su efectividad en esta enfermedad. Pero, en el entendido de que hay pacientes que no pueden acceder a un estudio, o cuya participación en un ensayo clínico no resulta factible, accedió a conceder esta autorización de emergencia con el siguiente alcance:

- Aplica para hidroxicloroquina (aprobada por la FDA para otros usos) y cloroquina (no autorizada previamente), acompañadas de su etiquetado y folletos, siempre que sean distribuidas por el Arsenal Nacional Estratégico de Estados Unidos.
- Estos medicamentos deben ser administrados en un centro asistencial, en conformidad a una receta válida de un profesional habilitado.
- Estos medicamentos sólo pueden usarse para tratar pacientes adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más, hospitalizados con COVID-19, para quienes no exista un ensayo clínico disponible, o no resulte factible su participación en un estudio.[7]

En Chile, el Ministerio de Salud (MINSAL) recomienda no utilizar en forma rutinaria cloroquina o hidroxicloroquina en personas con COVID-19 (recomendación condicional, con grado de certeza, muy baja). El panel de expertos consultado por el MINSAL, recomienda que si bien, para la mayoría de los pacientes con COVID-19, se sugiere no utilizar cloroquina o hidroxicloroquina, esta es una alternativa terapéutica a considerar en personas que ingresan a unidades de pacientes críticos, particularmente si son mayores de 65 años, presentan comorbilidades, cursan neumonía grave o infección respiratoria con progresión; sin embargo, hasta la fecha, no existe ninguna evidencia de que el uso de cloroquina o hidroxicloroquina mejore el pronóstico de personas con COVID-19. Solo

existen reportes aislados que sugieren que estas drogas tienen actividad in vitro contra el virus SASR-CoV-2 y podrían acortar su excreción durante el tratamiento.[8]

El 3 de abril de 2020, mediante la circular B21/N°5[9], el MINSAL distribuyó las orientaciones de manejo clínico de infecciones por COVID-19, en donde se señala que, en pacientes de Unidades de Paciente Crítico (UPC), mayores de 65 años y/o con comorbilidades; que cursan con neumonía grave o infección respiratoria con progresión, se puede administrar cloroquina o hidroxicloroquina.

Ante este escenario, es importante considerar que ambos medicamentos están relacionados con efectos adversos de importancia y es por ello que la decisión de su uso en un determinado paciente debe ir de la mano con un seguimiento adecuado y el posterior reporte de los eventuales efectos adversos que se pudiera detectar.

II. OBJETIVOS:

El presente documento, tiene como objetivos:

1. Entregar a los profesionales de la salud, información sobre los riesgos que se pueden presentar en los pacientes en tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina para COVID-19.
2. Recomendar al equipo de salud los parámetros que deben ser monitorizados antes y durante el tratamiento con estos fármacos.
3. Recordar la obligación de notificar las sospechas de RAM detectadas durante el uso de cloroquina e hidroxicloroquina como tratamiento off-label para la COVID-19 y entregar lineamientos para ello.

III. ANTECEDENTES DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA:

1. Registros Sanitarios:

En Chile, tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina cuentan con registros sanitarios vigentes, aprobados por el Instituto de Salud Pública (ISP). Cloroquina cuenta con dos registros de administración oral, indicados para el tratamiento y profilaxis de la Malaria y, en combinación con un amebicida, para el tratamiento de las Amebiasis extra-intestinales (tabla 1). Hidroxicloroquina, por su parte, cuenta con seis registros, también de administración oral, para tratar diversas patologías, desde Malaria y Amebiasis, hasta Lupus, Artritis Reumatoide y algunas condiciones dermatológicas (tabla 2).[10]

Tabla 1: Registros Sanitarios vigentes de cloroquina:

N° DE REGISTRO ISP	NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO	FECHA REGISTRO	EMPRESA	PRINCIPIO ACTIVO
F-2258/19	CLOROQUINA DIFOSFATO COMPRIMIDOS 250 mg	12-03-1971	LABORATORIO CHILE S.A	CLOROQUINA
F-2135/19	CLOROQUINA FOSFATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg	12-11-1999	BPH S.A	CLOROQUINA

Tabla 2: Registros Sanitarios vigentes de hidroxicloroquina:

N° DE REGISTRO ISP	NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO	FECHA REGISTRO	EMPRESA	PRINCIPIO ACTIVO
F-22467/16	DROLSAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (HIDROXICLOROQUINA SULFATO)	18-02-2016	MINTLAB Co. S.A.	HIDROXICLOROQUINA
F-22406/16	HIDROXICLOROQUINA SULFATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	19-01-2016	EXELTIS CHILE S.p.A.	HIDROXICLOROQUINA
F-23869/18	HIDROXICLOROQUINA SULFATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	09-07-2018	DIFEM LABORATORIOS S.A.	HIDROXICLOROQUINA
F-17359/19	ILINOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (HIDROXICLOROQUINA)	30-01-2009	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.	HIDROXICLOROQUINA
F-24346/18	PLAQUINOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (HIDROXICLOROQUINA SULFATO)	21-11-2018	SANOFI-AVENTIS DE CHILE S.A.	HIDROXICLOROQUINA
F-18705/16	REUMAZINE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg (HIDROXICLOROQUINA)	24-06-2011	INSTITUTO SANITAS S.A.	HIDROXICLOROQUINA

2. Contraindicaciones: [10,11]

Hidroxicloroquina:

- Hipersensibilidad conocida a compuestos derivados de 4-aminoquinolinas.
- Maculopatía pre-existente.
- Tratamiento en niños menores de 6 años (en razón de que la forma farmacéutica de 200 mg, no se adapta a pesos menores a 35 kilos).

Cloroquina:

- Hipersensibilidad conocida a compuestos derivados de 4-aminoquinolinas.
- Daño retinal o de campo visual actual.
- Psoriasis.
- Porfiria.
- Intervalo QT prolongado en la línea base y riesgo incrementado de arritmia (cloroquina).

3. Precauciones y advertencias sobre las principales reacciones adversas por sistema u órgano afectado[10-13]:

A continuación, se presenta las advertencias y precauciones que deben considerarse con el uso de cloroquina e hidroxicloroquina, indistintamente, con el fin de prevenir o minimizar las reacciones adversas asociadas a esta clase terapéutica.

a. Sistema cardiovascular.

Cardiomiopatía: Se han notificado casos que pueden resultar en falla cardiaca, ocasionalmente con desenlace fatal, con el uso a largo plazo y en altas dosis de hidroxicloroquina o cloroquina. Puede presentarse bloqueo auriculoventricular, hipertensión pulmonar, enfermedad del nódulo sinusal, o alteraciones del electrocardiograma (ECG). Se han reportado tanto con el tratamiento agudo como con el crónico. Si se sospecha cardiotoxicidad, se debe discontinuar de inmediato el tratamiento.

Prolongación del intervalo QT: Tanto cloroquina como hidroxicloroquina tienen el potencial de prolongar el intervalo QTc en algunos pacientes. Se deben usar con precaución en presencia de factores de riesgo como: historia de prolongación del intervalo QT, enfermedades cardiacas (incluyendo cardiomiopatía, pericarditis y miocarditis), historia de arritmias ventriculares, bradicardia, desbalance de magnesio o potasio, y uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT. En caso de administrarse, se deberá extremar la precaución, realizando un seguimiento estrecho del paciente.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede ser mayor al aumentar las concentraciones del medicamento. Una prolongación del intervalo QT puede asociarse a taquicardia ventricular del tipo Torsades de Pointes (TdP), así como a síncope y muerte súbita por degeneración de la TdP en fibrilación ventricular, y es un marcador de riesgo tanto en sujetos portadores de distintas cardiopatías, como en aquellos sin cardiopatía estructural.

b. Sistema Endocrino-metabólico:

Hipoglicemia: En pacientes con o sin tratamiento antidiabético, pueden ocurrir casos de hipoglucemia severa o potencialmente mortal, con pérdida de conciencia. En los pacientes que presenten síntomas que sugieran hipoglucemia durante el tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina, se debe controlar su glucosa sanguínea y reevaluar el tratamiento.

c. Sistema hematológico:

Con el uso de cloroquina o hidroxicloroquina pueden presentarse trastornos sanguíneos severos, incluyendo pancitopenia, neutropenia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia. Además, ambos fármacos deben usarse con precaución en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, pues se han reportado casos de hemólisis.

El uso de hidroxicloroquina no se recomienda en pacientes con porfiria, a menos que los beneficios superen los riesgos, debido a que ésta puede exacerbarse.

d. Sistema Músculo-esquelético:

Se ha descrito miopatías, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente en los músculos proximales), que pueden estar asociadas con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

e. Sistema Nervioso Central:

Además de neuromiopatías, se han reportado casos aislados de síntomas extrapiramidales, nistagmus y convulsiones.

f. Trastornos oftálmicos:

Se ha reportado daño retiniano irreversible. El riesgo es mayor en pacientes que están recibiendo dosis diarias superiores a 6,5 mg/Kg (5 mg/Kg hidroxicloroquina base) o 2,3 mg/Kg de cloroquina, que presentan filtración glomerular subnormal, uso concomitante de tamoxifeno citrato, o enfermedad macular concurrente, así como con una duración de uso mayor a 5 años. Se recomienda monitorizar, incluso luego de la discontinuación la terapia, y discontinuar su uso si se sospecha de posible daño.

g. Trastornos auditivos:

Puede presentarse pérdida de audición irreversible, aunque con frecuencia rara o muy rara. Si ocurren defectos en la audición, se debe discontinuar de inmediato el tratamiento y evaluar al paciente. Usar con precaución en pacientes con un daño auditivo preexistente.

h. Sistema Inmunológico:

Se han reportado reacciones anafilácticas, incluyendo angioedema. El Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, conocido como DRESS, por sus siglas en inglés, también ha sido reportado durante el uso post-comercialización de ambos fármacos.

i. Trastornos Hepáticos:

Usar con precaución en pacientes con hepatitis, enfermedad hepática, alcoholismo, o en tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos.; puede ser necesario un ajuste de dosis. Se han reportado pruebas anormales de la función hepática, hepatitis, e incluso insuficiencia hepática fulminante con el uso de cloroquina e hidroxicloroquina. Se recomienda tomar exámenes antes del inicio del tratamiento.

j. Trastornos dermatológicos:

Puede presentarse exacerbación severa de la psoriasis. El uso de cloroquina o hidroxicloroquina no se recomienda en pacientes con esta patología, a menos que los beneficios superen los riesgos.
Pueden ocurrir reacciones cutáneas, particularmente con el uso de fármacos que tienen la tendencia de desarrollar dermatitis. También se ha reportado, con frecuencia rara o muy rara, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis generalizada aguda.

k. Trastornos psiquiátricos:

Se ha reportado delirium, alucinaciones y comportamiento suicida con el uso de cloroquina o hidroxicloroquina.

4. Poblaciones Especiales: [10,11,13]

- Usar con precaución en pacientes con enfermedad renal, se debe ajustar la dosis si es necesario.
- Para una tasa de filtración glomerular ≥10 mL/min no es necesario ajustar la dosis.
- Para una tasa de filtración glomerular <10 mL/min, considerar una reducción de la dosis del 50%.
- Evitar su uso en el embarazo, a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales. Aunque no hay evidencia de que causen daño en el feto, tanto cloroquina como hidroxicloroquina se acumulan en los tejidos oculares del feto y se retiene ahí por meses, aún después de su eliminación del organismo.
- Cloroquina e hidroxicloroquina se excretan por la leche materna, pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños en periodo de lactancia; en cualquier caso, se debe contraponer los riesgos potenciales a los beneficios para el paciente.
- Se debe considerar una reducción del 50% de la dosis en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Los niños parecen ser especialmente sensibles a los efectos de estos fármacos y a sus reacciones adversas, por lo que en ellos deben ser usados con especial precaución.

5. Interacciones: [10-16]

Cloroquina es sustrato del CYP2C8, 2D6, y 3A4, e inhibe moderadamente el CYP2D6. Dadas las semejanzas estructurales entre cloroquina e hidroxicloroquina y que ambos fármacos se metabolizan produciendo el metabolito activo desetilhidroxicloroquina, se sugiere considerar el mismo perfil de interacciones mediadas por paso a través de citocromo P450.[14] Las interacciones con estos medicamentos, pueden ser verificadas en el siguiente link: http://www.covid19-druginteractions.org/.

A continuación, se destacan aquellas interacciones de mayor importancia:

- Digoxina: El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones séricas de digoxina, por lo que los niveles de digoxina deben ser monitoreados de cerca.
- Antiácidos y caolín: pueden reducir la absorción de cloroquina o hidroxicloroquina. Si se administran de forma concomitante, debe hacerse con al menos 4 horas de diferencia.
- Insulina y otros antidiabéticos: puede ser necesaria una reducción en sus dosis, ya que tanto cloroquina como hidroxicloroquina, pueden potenciar su efecto hipoglucemiante.
- Fármacos con capacidad de producir arritmias o de prolongar el intervalo QT: cloroquina e hidroxicloroquina deben usarse con precaución en conjunto con este tipo de fármaco, ya que aumenta el riesgo de inducir arritmias ventriculares. Algunos de estos fármacos son: antiarrítmicos de clase IA y III (amiodarona), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antiinfecciosos (azitromicina, moxifloxacino).
- Ampicilina: cloroquina e hidroxicloroquina pueden disminuir de manera significativa la biodisponibilidad de ampicilina. Es necesario separar la ingesta de ambos fármacos por un intervalo de dos horas.
- Ciclosporina: cloroquina e hidroxicloroquina aumentan el riesgo de toxicidad con ciclosporina. Se recomienda monitorizar de cerca los niveles plasmáticos de ciclosporina, y, si es necesario, considerar discontinuar la terapia con cloroquina o hidroxicloroquina.
- Mefloquina: Incrementa la concentración sérica de cloroquina e hidroxicloroquina, por consiguiente, el riesgo de convulsiones y prolongación del intervalo QTc. Si no puede evitarse el uso conjunto, se recomienda retrasar la administración de mefloquina, al menos 12 horas después de la última dosis de cloroquina o hidroxicloroquina.
- Tamoxifeno: Se debe evitar el uso conjunto, pues puede incrementar el riesgo de toxicidad ocular.
- Antiepilépticos: La actividad de los anticonvulsivantes puede verse afectada con la administración conjunta con cloroquina o hidroxicloroquina.
- Antipsicóticos (fenotiazinas): cloroquina o hidroxicloroquina puede incrementar la concentración sérica de fenotiazinas.
- Beta-bloqueantes: hidroxicloroquina puede disminuir el metabolismo de algunos beta-bloqueantes, a excepción de atenolol.
- Dapsona: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de reacciones hemolíticas. Se debe monitorizar estrechamente cualquier signo o síntoma de hemólisis, especialmente en pacientes con deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa, metahemoglobina reductasa o con hemoglobina M.
- Trastuzumab: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de neutropenia.
- Antibióticos aminoglucósidos: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de bloqueo neuromuscular.

IV. MONITOREO CARDÍACO DE PACIENTES CON COVID-19 EN TRATAMIENTO CON CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA:

Varias organizaciones e instituciones, tanto en Chile como a nivel internacional, han publicado recientemente recomendaciones, guías y protocolos para el uso de cloroquina o hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19, con el propósito de prevenir o disminuir su potencial de eventos arrítmicos fatales asociados a la prolongación del intervalo QT. De particular interés y preocupación ha sido el uso concomitante con azitromicina, fármaco que puede presentar estos mismos efectos

adversos y, por lo tanto, su uso combinado tiene un mayor potencial de riesgo. Todas las publicaciones coinciden en que debe realizarse un estricto seguimiento del intervalo QT una vez iniciada la terapia, con una cuidadosa evaluación, previo a su inicio, de las condiciones o factores que pueden provocar una prolongación del QT.

A continuación, se enumera las recomendaciones para el seguimiento y eventual discontinuación de la terapia basada en cloroquina o hidroxicloroquina, en base a la evidencia actualmente disponible.[17-20]

1. Previo al inicio de la terapia:

   Identificar y evaluar la presencia de condiciones o factores de riesgo para la prolongación del QT (tanto no modificables como modificables) y su corrección o tratamiento cuando sea posible:
   - Antecedentes de síndrome QT largo
   - Sexo femenino
   - Enfermedad cardiovascular (infarto agudo miocárdico, insuficiencia cardiaca)
   - Trastornos electrolíticos (hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia)
   - Insuficiencia renal/hepática
   - Sepsis
   - Hipotermia
   - Bradicardia (<50 lpm)
   - Uso concomitante de fármacos que prolonguen el QT, en cuyo caso deberá discontinuarse aquellos que no se consideren indispensables (ver página web www.crediblemeds.org).

2. Medición del intervalo QT:

   Se recomienda realizar esta medición en forma manual. Las derivaciones del ECG sugeridas para este efecto son principalmente D II, así como V3, V5, V6. La medición del QT debe ajustarse a la frecuencia cardiaca, con lo cual se obtiene el intervalo QT corregido (QTc). La fórmula de Bazzet es la más utilizada para esta medición y sigue teniendo aceptación universal, a pesar de sus limitaciones.

   El valor máximo normal en individuos prepuberales de ambos sexos es de 460 ms. En hombres y mujeres post puberales, estos valores son de 470 y 480 ms, respectivamente.

3. Inicio y monitorización de la terapia:

a. Monitoreo diario de las concentraciones séricas de K, las que deben estar dentro del rango normal (promedio: 4,5 mEq/L)

b. Realizar un ECG de base; en la lectura del mismo, considerar lo siguiente:
   - Un QTc basal ≥ 500 ms, o ≥ 550 ms si el QRS es ≥ 120 ms ("luz roja" según la caracterización de Giudicessi et al.), constituye una contraindicación relativa para su uso. Si aun así se decide iniciar la terapia (evaluación beneficio/riesgo) deberá medirse QTc a

las 2-3 horas de la segunda dosis. Si se detecta un aumento de 30 ms, deberá considerarse la suspensión del fármaco

- En pacientes con QTc en rango normal ("luz verde" según la caracterización de Giudicessi et al.) o por sobre el rango normal, pero inferior a 500 ms ("luz amarilla" según la caracterización de Giudicessi et al.), podrá iniciarse la terapia, cuya continuidad se evaluará de acuerdo a los valores del QTc en el seguimiento.
- Si el intervalo QTc presenta un incremento mayor o igual a 60 ms en relación con el ECG basal o el QTc es mayor o igual a 500 ms (o ≥ 550 ms si el QRS es ≥ de 120 ms) deberá considerarse la suspensión del fármaco o reducción de la dosis
- Si a pesar del ajuste de dosis, el QTc continúa aumentado en 60 ms o más en relación con el ECG basal, o el QTc es mayor o igual a 500 ms (o ≥ 550 ms si el QRS es ≥ de 120 ms) deberá considerarse la suspensión del fármaco o realizar una nueva estimación de la relación riesgo/beneficio para su eventual continuidad.
- Si el QTc no se prolonga en 60 ms o más o no es ≥ 500 ms (o ≥ 550 ms si el QRS es ≥ 120 ms), puede continuarse la terapia con la opción de medir el QT en un trazado obtenido desde el monitor, y seguir con las mediciones a las 48 y 96 horas siguientes.

V. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS:

Se recuerda, de acuerdo a la normativa vigente, que se debe notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, en los plazos establecidos, todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que se presenten con el uso de cloroquina o hidroxicloroquina. Al realizar la notificación tenga en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Indicar la edad y sexo del paciente.
- Consignar los antecedentes clínicos del paciente como, por ejemplo, enfermedades crónicas o patología de base.
- En caso que la RAM afecte al sistema cardiovascular, indicar el valor basal del intervalo QT, si éste fue medido antes de iniciar el tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina, así como el valor actual.
- Para todos los medicamentos usados en el tratamiento de COVID-19, bien sean sospechosos o concomitantes, especificar esta indicación en el campo "motivo de prescripción".
- No olvide informar la fecha de inicio del tratamiento del fármaco sospechoso y la del evento que se está reportando.
- Consignar las dosis utilizadas para cloroquina o hidroxicloroquina, y de los medicamentos concomitantes utilizados por el paciente, particularmente aquellos que prolongan el intervalo QT.
- En la descripción de la reacción adversa, detallar el evento, los signos y/o síntomas sufridos por el paciente, y la evolución de la misma. Puede adjuntar archivos que sean útiles para explicar de mejor manera el fenómeno observado.

Los detalles del proceso de notificación, así como los formularios de notificación se encuentran disponibles en el siguiente enlace: http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia_1/nram.

No olvide llevar un registro documental de los pacientes a su cargo que han sido tratados con cloroquina, independiente de que hayan originado o no un reporte de RAM; es posible que posteriormente se le consulte información al respecto.

VI. REFERENCIAS:

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019.
2. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, et al. [En línea] Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. J. Clin. Med. 2020; 9(3):623. https://doi.org/10.3390/jcm9030623.
3. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, et al. [En línea] Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial (Pre-Print). doi: 10.1101/2020.04.10.20060558.
4. Rome B, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. NEJM. Published online April 14, 2020. doi: 10.1056/NEJMp2009457.
5. Ferner R. Aronson J. Hydroxychloroquine for COVID-19: What do the clinical trials tell us?. CEBM. Published online April 14, 2020. Disponible en: https://www.cebm.net/covid-19/hydroxychloroquine-for-covid-19-what-do-the-clinical-trials-tell-us/.
6. Fontes LE, Riera R, Miranda E, Oke J, Heneghan CJ, et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine for treating COVID-19 - a PROTOCOL for a systematic review of IPD. CEBM. Publised online April 14, 2020. Disponible en: https://www.cebm.net/covid-19/hydroxychloroquine-or-chloroquine-for-treating-covid-19-a-protocol-for-a-systematic-review-of-ipd/.
7. Hinton, Denise M. (Food and Drug Administration, Washington DC). Letter to Bright, Rick (Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), Washington DC). Disponible en línea en: https://www.fda.gov/media/136534/download.
8. DIPRECE. Ministerio de Salud [Internet]. Santiago, Chile: DIPRECE, 2020 [actualizado abril 2020; citado: 29 de abril de 2020] Disponible en: https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/recomendacion-deberia-usarse-antimalaricos-cloroquina-hifroxicloroquina-vs-tratamiento-estandar-para-covid-19/
9. Subsecretaría de Salud Pública, MINSAL. Recomendaciones Generales de Manejo Clínico COVID-19. Circular B21/N°5 del 03 de abril de 2020.
10. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-2258/19, F-2135/19, F-22467/16, F-22406/16, F-23869/18, F-17359/19, F-24346/18, F-18705/16. (Consultada 28/04/2020).
11. Chloroquine, Hydroxychloroquine. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2020 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 27/04/2020).
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Nota de Seguridad: Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Publicada el 22 de abril de 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/.
13. Ministerio de Salud, Gobierno de El Salvador. Lineamientos técnicos para la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes ingresados por COVID-19. San Salvador, publicado en línea en abril 2020. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/default.asp
14. Rosales R., González C, Bernal F. Sociedades Chilenas de Infectología, Medicina Intensiva y Enfermedades Respiratorias. Consideraciones Farmacológicas para el manejo de SARS-CoV-2 (COVID-19). Versión 1.0. Santiago, Chile.
15. Food and Drug Administration. Hydroxychloroquine sulfate Health Care Provider Fact Sheet, versión fecha 28 de marzo de 2020. Washington DC, Estados Unidos.
16. The Medical Letter Inc. [En línea] Some Drugs for COVID-19 (Updated April 29). The medical Letter 2020;62(1595):49-51. Disponible en: https://secure.medicalletter.org/w1595a.
17. American college of cardiology foundation. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. [En línea]. Disponible en: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19 (Consultada 28 abril 2020).
18. Sapp JL et al. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. Can J Cardiol. 2020 Apr 8. pii: S0828-282X(20)30325-1. doi:10.1016/j.cjca.2020.04.003
19. Recomendaciones de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) para prevenir o mitigar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y arritmias potencialmente letales con el tratamiento por COVID-19. www.siacardio.com, 03 de abril 2020
20. Giudicessi JR et al. COVID 19: Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clin Proc. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024
21. Tisdale JF et al. Development and validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Jul; 6(4): 479-487