

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, núm. 2 • març - abril 2020



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Aspectes de seguretat de la cloroquina i la hidroxiclороquina en el tractament de la infecció pel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)
- Comunicacions sobre riscos de medicaments notificades per l'AEMPS

## Aspectes de seguretat de la cloroquina i la hidroxiclороquina en el tractament de la infecció pel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ■

En els darrers mesos, l'evolució de la pandèmia causada pel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), amb milers de morts i el col·lapse dels sistemes sanitaris a tot el món, ha motivat una recerca contra rellotge per trobar un tractament eficaç i segur. Atesa la manca d'una vacuna disponible a curt termini, s'estan investigant medicaments per combatre-la. La cloroquina i la hidroxiclороquina, utilitzades durant dècades per al tractament i la prevenció del paludisme, així com en malalties inflamatòries cròniques com l'artritis reumatoide o el lupus eritematós sistèmic (LES), han estat incloses com una de les alternatives de tractament en pacients amb infecció per la COVID-19.<sup>1</sup> Tot i que el grau d'evidència d'eficàcia és baix, basat en dades preclíniques i sobre la càrrega viral del coronavirus SARS-CoV-2, i malgrat que les dades de seguretat provenen del seu ús en altres indicacions, la hidroxiclороquina (sovint associada a

l'azitromicina)<sup>2</sup> és una de les opcions terapèutiques proposades. Amb un benefici clínic per confirmar i, tenint en compte els riscos coneguts, es recomana el seu ús en el context d'estudis.<sup>3</sup> Estan en marxa nombrosos estudis i assaigs clínics a tot el món, i a Catalunya diversos projectes de recerca per a la prevenció i el tractament de la malaltia COVID-19 han rebut finançament del Departament de Salut.<sup>4</sup> En aquest número revisem les principals dades de seguretat d'aquests fàrmacs.

### ■ Quin és el perfil de toxicitat?

En general, la cloroquina i la hidroxiclороquina són ben tolerades. La majoria dels efectes adversos depenen de la dosi i poden ocórrer més sovint amb la cloroquina que amb la hidroxiclороquina (vegeu la taula 1). Els més freqüents són **pruïja, nàusees i cefalea**, però ambdues presenten toxicitat cardíaca i poden predisposar a **arrítmies** greus, el risc de les quals pot augmentar amb l'ús concomitant de fàrmacs que allarguen l'interval QT, com l'azitromicina (vegeu més endavant). Altres efectes poc freqüents, però que poden ser greus, són la hipoglucèmia, els efectes neuropsiquiàtrics, els trastorns hepàtics, les reaccions d'hipersensibilitat idiosincràtiques i les interaccions farmacològiques, en els quals la variabilitat genètica hi pot tenir un paper important.<sup>5</sup> La retinopatia s'ha associat a l'ús prolongat d'hidroxiclороquina. Atès el seu marge terapèutic estret, ambdós fàrmacs són tòxics en cas de **sobredosi**, sobretot la cloroquina.

**Taula 1. Principals efectes adversos de la cloroquina i la hidroxiclороquina**

- **Gastrointestinals:** nàusees, vòmits, diarrea.
- **Dermatològics:** pruija i erupció cutània. Rarament s'han notificat toxicodèrmies greus, com erupció per fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics (síndrome de DRESS), síndrome de Stevens-Johnson o una pustulosi exantemàtica generalitzada aguda (PEGA).
- **Cardíacs:** miocardiopatia, trastorns de la conducció i del ritme (bloqueig auriculoventricular, allargament del QTc, *torsade de pointes*, taquicàrdia ventricular, fibril·lació ventricular).
- **Hematològics:** anèmia hemolítica en pacients amb dèficit de G6PD (glucosa 6-fosfat deshidrogenasa).
- **Neuropsiquiàtrics:** cefalea, mareig, convulsions, insomni, depressió, agitació, ansietat, agressivitat, trastorns del son, confusió, al·lucinacions.
- **Metabòlics:** hipoglucèmia.
- **Oculars:** trastorns de l'acomodació, visió difuminada. En tractaments prolongats s'han descrit casos excepcionals de retinopatia associada a l'acumulació del fàrmac. S'han notificat casos de lesions maculars i degeneració macular, que poden ser irreversibles.
- **Hepatobiliars:** augment dels enzims hepàtics o hepatitis.

Ambdues han estat implicades rarament en **reaccions cutànies greus**,<sup>6</sup> com la síndrome de Stevens-Johnson, necròlisi epidèrmica tòxica, erupció per fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics (síndrome de DRESS) o una pustulosi exantemàtica generalitzada aguda (PEGA).<sup>7</sup>

S'han descrit casos d'**hipoglucèmia greu**, tant en pacients amb paludisme com amb lupus o altres malalties cròniques tractats amb cloroquina o amb hidroxiclороquina.<sup>8</sup> El mecanisme d'aquest efecte (a part de la hipoglucèmia associada al paludisme) és multifactorial i s'ha atribuït a una disminució de la depuració d'insulina, un augment de la sensibilitat a la insulina i un augment de l'alliberació d'insulina pancreàtica.<sup>5</sup>

Poden causar un ampli espectre de **manifestacions neuropsiquiàtriques**, com agitació, insomni, confusió, mania, al·lucinacions, paranoia, depressió, catatonía, psicosi i ideació suïcida. Aquests efectes es poden produir a qualsevol edat, durant l'ús agut o crònic, i en pacients amb antecedents de malaltia mental o sense, i s'acostumen a resoldre amb la retirada del fàrmac.<sup>5</sup> Es recomana molta precaució en pacients amb una malaltia mental.

Els antipalúdics es poden associar a una **hemòlisi oxidativa**, sobretot en pacients amb variants greus de dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD). La primaquina és ben coneguda per causar-ho, però la cloroquina i la hidroxiclороquina són molt menys propenses a fer-ho. En una revisió de 275 pacients amb malaltia reumàtica i dèficit de G6PD, no es va identificar cap episodi d'hemòlisi relacionada amb la hidroxiclороquina durant més de 700 mesos de tractament.<sup>9</sup> Les anomalies hematològiques, com la limfopènia, l'eosinofília i la limfocitosi atípica poden ser característiques de reaccions farmacològiques idiosincràtiques de mecanisme immunològic.

La cloroquina i la hidroxiclороquina són metabolitzades pel CYP2D6, l'expressió del qual canvia entre persones com a conseqüència de polimorfismes genètics.<sup>10</sup> Aquesta **variabilitat genètica** influeix en

la resposta al tractament amb aquests fàrmacs, així com en el risc d'efectes adversos.

Pel que fa al seu **ús durant la gestació**, les dades disponibles en humans (més nombroses amb cloroquina que amb hidroxiclороquina) no han mostrat efectes teratogènics, però es recomana un seguiment i una vigilància acurada de la mare i el nen.<sup>11,12</sup>

## ■ Risc d'allargament de l'interval QT i interaccions

La cloroquina i la hidroxiclороquina (però també l'azitromicina i el lopinavir/ritonavir) retarden la repolarització ventricular i poden allargar l'interval QT corregit (QTc) a l'electrocardiograma (ECG) amb el conseqüent risc d'arrítmies ventriculars, com *torsade de pointes* (TdP). Tot i que és poc freqüent, aquest risc pot augmentar en els pacients que reben aquests tractaments de manera concomitant. La toxicitat cardíaca depèn de la dosi i els casos d'arrítmies greus s'han descrit sobretot amb sobredosi, però també en dosis terapèutiques.

Alguns pacients poden tenir un **risc elevat** d'arrítmia ventricular, com els que tenen una **síndrome de QT llarg**. Aquest fenomen es pot veure exacerbada en pacients d'edat avançada, amb altres patologies cardíques (miocardiopatia, processos isquèmics, insuficiència cardíaca congestiva o bradicàrdia) o altres malalties (diabetis, alteracions electrolítiques, hipoglucèmia o insuficiència renal).

Atesa la limitada experiència amb la combinació d'hidroxiclороquina amb azitromicina en pacients amb la COVID-19 i el possible ús en pacients amb malaltia cardíaca o tractats amb altres fàrmacs que retarden la repolarització, es recomana vigilar l'interval QTc basal i de manera periòdica durant el tractament.<sup>13,14</sup> Cal corregir la hipopotassèmia i, si és possible, evitar o minimitzar l'ús d'altres fàrmacs que allarguen el QT. Alguns fàrmacs d'ús freqüent que allarguen el QT són sobretot antiarrítmics

(amiodarona), antiinfeciosos (macròlids, quinolones), antidepressius (citalopram, escitalopram), antipsicòtics (quetiapina, risperidona), antiemètics (metoclopramida), antihistamínic H<sub>1</sub> (hidroxizina) i diürètics, entre d'altres.<sup>15,16</sup>

Pel que fa a altres interaccions, l'eficàcia d'alguns antiepilèptics es pot veure disminuïda i la seva combinació amb **fàrmacs que redueixen el llindar convulsiu** (mefloquina, antidepressius) pot augmentar el risc de convulsions. D'altra banda, l'ús concomitant amb medicaments **hipoglucemiant** pot augmentar l'efecte hipoglucemiant, i amb **ciclosporina** poden augmentar les concentracions plasmàtiques de ciclosporina. Els **antiàcids** poden reduir l'absorció d'hidroxicloroquina i cal espaiar-ne l'administració (unes quatre hores), i la **cimetidina** pot retardar l'excreció d'hidroxicloroquina.

Entre el passat 1 de març i el 26 d'abril, el Centre de Farmacovigilància de Catalunya ha rebut i avaluat set casos de sospites de reaccions adverses en què els pacients havien rebut hidroxicloroquina com a tractament per a la COVID-19. En quatre dels casos es descriuen trastorns cardíacs: un cas mortal de tempesta arrítmica amb xoc cardiogènic i tres morts sobtades (una de les quals amb allargament de l'interval QT en una persona adulta). En tots els casos, a més de la pneumònia pel coronavirus SARS-CoV-2, la majoria en pacients d'edat avançada amb múltiples comorbiditats, com a causa de la mort, s'ha valorat la possibilitat que es tractés de morts d'origen cardíac i la causalitat dels medicaments. En tots quatre, els pacients havien rebut hidroxicloroquina en combinació amb altres fàrmacs que també poden allargar l'interval QT i augmentar el risc d'arrítmies ventriculars (azitromicina, lopinavir/ritonavir, levofloxacina, tacrolimús, metoclopramida, propofol, risperidona o quetiapina).

Recentment, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha alertat d'aquest risc en pacients tractats de la COVID-19 amb hidroxicloroquina.<sup>17,18</sup>

## ■ Conclusions

L'ús de cloroquina o hidroxicloroquina per al tractament o la prevenció de la infecció pel coronavirus SARS-CoV-2 actualment es basa principalment en dades *in vitro* i estudis limitats en humans. Tot i que aquestes dades han obert perspectives encoratjadores, no demostren que siguin fàrmacs efectius en el maneig dels pacients infectats i calen estudis clínics de qualitat metodològica. Cal ser conscients dels diversos efectes adversos potencialment greus, especialment els cardíacs, amb la utilització d'aquests medicaments i que desconeixem la relació benefici-risc del seu ús en el tractament de la COVID-19. La selecció acurada dels pacients i el seu seguiment de prop pot evitar els possibles riscos del tractament.

Recordeu que en el context actual de pandèmia els medicaments s'estan utilitzant en condicions d'incertesa, tant pel que fa a l'eficàcia com a la seguretat. Podeu notificar les sospites de reaccions adverses a medicaments en pacients amb la COVID-19, sobretot les greus o inesperades, a través de [www.targetagroga.cat](http://www.targetagroga.cat).

## Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-28-3-2020.pdf?x53433>
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 20 de març.
3. European Medicines Agency. EMA/170590/2020. COVID-19 chloroquine hydroxychloroquine only be used clinical trials emergency use programmes. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf)
4. <https://web.gencat.cat/ca/actualitat/detall/4-milions-deuros-19-projectes-de-reerca-i-innovacio-contr-la-Covid-19>
5. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020; 8 d'abril.
6. Reaccions adverses cutànies greus per fàrmacs. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2019;17:1-3. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v17\\_n1.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v17_n1.pdf)
7. Centre d'Informació en Línia de Medicaments de l'AEMPS (CIMA). Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/84978/FT\\_84978.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/84978/FT_84978.pdf)
8. El-Solia A, Al-Otaibi K, Ai-Hwiesh AK. Hydroxychloroquine-induced hypoglycaemia in non-diabetic renal patient on peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep*. 2018; 18 d'abril.
9. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:481-85.
10. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:184-90.
11. Kaplan YC, Koren G. Use of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding: An update for the recent coronavirus pandemic (COVID-19). *Maternal Int J*. 2020;1:9.
12. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 23 de març.
13. Comissió Assessora per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut. Algorisme de seguiment dels pacients COVID-19. Disponible a: [https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/algorisme-deteccio-tractament-pneumonies-comunitat.pdf](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/algorisme-deteccio-tractament-pneumonies-comunitat.pdf)
14. Comissió Assessora per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut. Ús extrahospitalari de la hidroxicloroquina Recomanacions per a l'inici i seguiment del tractament amb hidroxicloroquina en la pneumònia per SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari. Disponible a: [https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/us-extrahospitalari-hidroxicloroquina.pdf](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/us-extrahospitalari-hidroxicloroquina.pdf)
15. Risc d'allargament de l'interval QT i arrítmies cardíques per fàrmacs. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2010;8:13-15. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_vo8\\_n4.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_vo8_n4.pdf)
16. Medicaments amb risc d'allargament de QT. Disponible a: [www.credible-meds.org/](http://www.credible-meds.org/)
17. AEMPS. Nota informativa: Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL\\_MUH\\_FV-7-2020-Hidroxicloroquina.pdf?x50414](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL_MUH_FV-7-2020-Hidroxicloroquina.pdf?x50414)
18. Bonow RO, Hernandez AF, Turakhia M. Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. *JAMA Cardiol*. 2020; 1 de maig.

# Comunicacions sobre riscos de medicaments notificades per l'AEMPS ■

Textos complets d'aquestes comunicacions.

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<b>Acetat de ciproterona en dosis altes (Androcur®) i risc de meningioma.</b> Noves restriccions d'ús 17 de febrer de 2020 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020005</a>	S'ha confirmat el risc de meningioma (únic o múltiple) en dosis de 25 mg al dia o superiors d'acetat de ciproterona. Aquest risc es considera baix i augmenta amb l'increment de la dosi acumulada de ciproterona. La majoria dels casos s'han presentat amb dosis altes durant períodes prolongats, però també s'han identificat casos amb temps més curts de tractament a dosis altes.  Les dades no mostren risc de meningioma amb tractaments que inclouen la ciproterona en dosis baixes (1 o 2 mg) combinada amb etinilestradiol o valerat d'estradiol.	L'acetat de ciproterona com a monofàrmac només s'hauria d'utilitzar en les dosis més baixes possibles i quan altres alternatives no es puguin utilitzar o resultin ineficaces. No hi ha noves restriccions en l'ús en el càncer de pròstata.  Per precaució, es recomana evitar els tractaments en dosis baixes de ciproterona en combinació amb etinilestradiol o valerat d'estradiol en pacients amb meningioma o amb antecedents.  Cal vigilar l'aparició de símptomes de meningioma i la suspensió permanent del tractament en cas de diagnòstic.
<b>Domperidona: Suspensió de la indicació en pediatria</b> i recordatori de les contraindicacions en adults i adolescents 25 de febrer de 2020 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020006</a>	Els resultats d'un assaig clínic no mostren diferències en l'eficàcia de la domperidona en comparació d'un placebo, utilitzada com a teràpia addicional a la rehidratació en l'alleujament de nàusees i vòmits aguts en nens de menys de dotze anys.	Només està indicada en adults i adolescents de dotze anys o més i amb un pes de 35 kg o més.  Es recorda que cal utilitzar-la en la dosi efectiva més baixa durant el menor temps possible i que està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica moderada-greu, i en aquells amb trastorns de conducció cardíaca, en particular l'allargament de l'interval QTc.
<b>L'AEMPS informa que cap dada no indica que l'ús d'ibuprofèn agreugi les infeccions per la COVID-19</b> 16 de març de 2020 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020014</a>	Actualment s'està avaluant a la UE la possible relació entre l'agreujament d'infeccions amb ibuprofèn i ketoprofèn.	Es recorda l'ús de paracetamol com a primera elecció per al tractament simptomàtic de la febre.
<b>Medicaments antihipertensius que actuen sobre l'eix renina-angiotensina i infecció per la COVID-19</b> 16 de març de 2020 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020015bis</a>	Davant les informacions que suggereixen que els IECA i ARA II podrien ser un factor de risc de gravetat de la infecció per la COVID-19 o que els ARA II podrien actuar com a protectors, l'AEMPS informa que no hi ha evidències clíniques que justifiquin canvis en els pacients tractats amb aquests medicaments.	Es recomana no modificar els tractaments amb IECA i ARA II en pacients amb la COVID-19.
<b>Eutirox® (levotiroxina): informació sobre la comercialització de la nova formulació del medicament</b> 6 d'abril de 2020 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2020021</a>	L'1 d'abril de 2020 s'ha iniciat la comercialització d'una nova formulació d'Eutirox®, la qual reemplaçarà progressivament la que ja existeix.  El canvi de formulació només afecta els seus excipients: és més estable i no conté lactosa.	Es recomana informar els pacients sobre aquest canvi i dels símptomes suggestius de lleuger desequilibri tiroïdal.  El canvi no implica necessàriament un augment en els controls clínics i/o analítics habituals, però cal una vigilància especial en determinats grups de població (pacients amb càncer de tiroide o malalties cardiovasculars, dones embarassades, nens i malalts d'edat avançada).

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

**Comitè editorial** Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>