

Reacciones adversas de hidroxiclороquina en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 hospitalizados en una institución de alta complejidad de Bogotá, Colombia

Natalia Guzmán Zea, Diana María Chavarro Rodríguez*, Agustín Daniel Pava Pérez, María Alejandra González Rosario, Diana Catalina Zapata-Cristancho

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Servicio Farmacéutico, Calle 163A #13B-60, Bogotá, Colombia.

*Autor para correspondencia: farmacovig@lacardio.org

Recibido: 6 de agosto de 2022

Revisado: 27 de febrero de 2023

Aceptado: 1 de marzo de 2023

RESUMEN

Objetivo: describir la frecuencia de las reacciones adversas asociados al uso *off-label* de hidroxiclороquina en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 hospitalizados en una institución de alta complejidad de la ciudad de Bogotá, entre marzo y mayo de 2020. **Métodos:** estudio descriptivo de corte transversal con pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina entre el 23 de marzo y el 24 de mayo de 2020. Las reacciones adversas fueron recopiladas mediante búsqueda activa por químicos farmacéuticos. **Resultados:** 69 pacientes recibieron tratamiento con hidroxiclороquina (53,6% hombres, 62 años [RIC: 34]) con una duración promedio de tratamiento de 5 días [RIC: 4]. 71% de los casos fueron definidos como sospechosos y el 62% de los mismos se encontraban internados en servicios de hospitalización general. Se identificaron 16 eventos adversos. La prolongación del intervalo QT fue la reacción adversa de mayor frecuencia –clasificado en la mayoría de los casos como una reacción adversa no seria–, ocasionando la suspensión del tratamiento en 19% de los casos. Adicionalmente, se evidenció que en el 59,5% de los casos, la hidroxiclороquina fue administrada de manera concomitante con otros medicamentos relacionados con prolongación del intervalo QT. **Conclusión:** las reacciones adversas presentadas en pacientes que recibieron hidroxiclоро-

quina como parte del manejo farmacológico de COVID-19 fueron: prolongación del intervalo QT, náuseas y aumento en niveles de transaminasas.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus, hidroxiclорокина, pandemias, monitoreo de fármacos, farmacovigilancia.

SUMMARY

Adverse reactions of Hydroxychloroquine observed in suspected or confirmed COVID-19 inpatients in a highly specialized hospital in Bogotá, Colombia

Objective: to describe the frequency of adverse reactions associated with the off-label use of hydroxychloroquine in suspected or confirmed COVID-19 inpatients in a high complexity hospital in Bogotá between march and may, 2020. **Methods:** descriptive cross-sectional study comprising suspected or confirmed COVID-19 in patients receiving hydroxychloroquine between March 23th and May 24th, 2020. Adverse reactions were identified by active surveillance performed by pharmacists. **Results:** 69 patients received hydroxychloroquine (53.6% males, 62-year-old [IQR: 34]). The median length of treatment was 5 days [IQR: 4]. 71% of the cases were defined as suspected COVID-19 patients and 62% were hospitalized in general wards. QT interval prolongation was the most frequent adverse reaction –defined as non-serious adverse reaction in most cases–, causing suspension of treatment in 19% of the cases. In addition, it was found that hydroxychloroquine was concomitantly administered with several drugs also associated with QT interval prolongation. **Conclusion:** the adverse reactions observed in patients receiving hydroxychloroquine as pharmacological treatment for COVID-19 were QT interval prolongation, nausea and elevated transaminase levels.

Keywords: Coronavirus Infections, hydroxychloroquine, pandemics, drug monitoring, pharmacovigilance.

RESUMO

Reações adversas da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19 internados em uma instituição de alta complexidade em Bogotá, Colômbia

Objetivo: descrever a frequência de reações adversas associadas ao uso off label de hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19 internados em uma instituição de alta complexidade na cidade de Bogotá, entre março e maio de 2020. **Métodos:** estudo transversal descritivo com pacientes hospitalizados com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19 que receberam tratamento com hidroxicloroquina entre 23 de março e 24 de maio de 2020. As reações adversas foram coletadas por meio de busca ativa por farmacêuticos químicos. Resultados: 69 pacientes receberam tratamento com hidroxicloroquina (53,6% homens, 62 anos [IQR: 34]) com duração média de tratamento de 5 dias [IQR: 4]. 71% dos casos foram definidos como suspeitos e 62% deles foram internados em serviços de internação geral. 16 eventos adversos foram identificados. O prolongamento do intervalo QT foi a reação adversa mais frequente – classificada na maioria dos casos como uma reação adversa não grave –, levando à interrupção do tratamento em 19% dos casos. Além disso, verificou-se que em 59,5% dos casos, a hidroxicloroquina foi administrada concomitantemente com outros medicamentos relacionados ao prolongamento do intervalo QT. **Conclusão:** as reações adversas apresentadas em pacientes que receberam hidroxicloroquina como parte do manejo farmacológico da COVID-19 foram: prolongamento do intervalo QT, náuseas e aumento dos níveis de transaminases.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus, hidroxicloroquina, pandemias, monitoramento de medicamentos, farmacovigilância.

INTRODUCCIÓN

En el curso de la pandemia causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020, se hizo evidente la necesidad de contar con herramientas farmacoterapéuticas que permitieran mitigar o erradicar los efectos de este nuevo virus en la salud de los seres humanos, debido a sus enormes consecuencias a nivel sanitario y económico [1]. Para entonces, el COVID-19 ya había causado más de un cuarto de millón de muertes, por lo que los esfuerzos de la comunidad científica se orientaron a la búsqueda de alguna alternativa para tratarla entre los fármacos ya disponibles [2].

Desde el 2002, con el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) ocasionado por otro tipo de coronavirus, se han venido conduciendo ensayos clínicos aleatorizados para probar una serie de nuevos agentes dirigidos a blancos terapéuticos como las vías de entrada viral, proteínas, proteasas, polimerasas y metiltransferasas, mostrando ciertos beneficios. A pesar de esto, hasta ahora no se ha encontrado una terapia antiviral específica, segura y efectiva que se recomiende para las infecciones por coronavirus [2].

Una de las estrategias empleadas cuando no hay medicamentos autorizados para una determinada enfermedad, y mientras se llevan a cabo los estudios de rigor, consiste en recurrir a medicamentos ya conocidos para el manejo de otras enfermedades y que podrían ayudar en el tratamiento de la nueva patología, a pesar de no contar con una autorización explícita por parte de la entidad regulatoria correspondiente (uso *off-label* o fuera de indicación). A este proceso de búsqueda y eventual autorización de una nueva indicación para un medicamento que ya se conoce, que está autorizado y que, además, puede llevar en el mercado muchos años, se le conoce como reposicionamiento [3]. Esta es una estrategia interesante desde el punto de vista de seguridad porque aun cuando el uso del medicamento ocurre en un nuevo contexto, su perfil de seguridad, efectos secundarios, posología e interacciones farmacológicas ya son bien conocidos [2].

Dentro del abanico de posibles fármacos para el tratamiento de COVID-19 se consideró el uso de hidroxiclороquina (HCQ) en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, basándose en los resultados de diferentes estudios realizados en China y Francia que reportaban su eficacia para inhibir la replicación *in vitro* del virus SARS-CoV-2. Si bien no existían ensayos clínicos para ese momento, dichos resultados fueron acogidos por la comunidad científica como un indicio de su posible efectividad *in vivo*, abriendo la puerta así a una de las primeras alternativas farmacológicas contempladas alrededor del mundo [4].

De acuerdo con las indicaciones terapéuticas autorizadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), la HCQ es un medicamento antiamebiano, antipalúdico, útil en el manejo de la artritis reumatoidea refractaria y del lupus eritematoso sistémico y discoide [5]. El mecanismo exacto de acción antiviral es poco conocido, pero se sabe que la HCQ aumenta el pH de los endosomas que el virus usa para la entrada celular y también interfiere con la glicosilación de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2), que es el receptor celular del SARS-CoV-2. Sin embargo, los niveles de 4-aminoquinolina que se requieren para inhibir la replicación de este virus *in vitro* son más altos que los niveles en plasma libre que se han observado en la prevención y el tratamiento de la malaria [6].

En términos de farmacocinética, la HCQ es un fármaco que se absorbe rápidamente después de su administración oral incluso en pacientes gravemente enfermos, alcan-

zando una biodisponibilidad que varía entre 25 y 100% [6]. Su tiempo de vida media oscila entre 32 y 50 días, se metaboliza por vía hepática dando lugar a sus metabolitos activos (entre ellos bidesetilcloroquina, desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina) y se excreta por vía renal. Adicionalmente, vale la pena mencionar que la HCQ es catalogada como un medicamento de estrecho margen terapéutico cuya toxicidad depende de la dosis administrada y su velocidad de eliminación [7, 8].

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante considerar que ciertas condiciones patológicas del paciente, entre ellas la falla renal o hepática, pueden alterar la concentración del medicamento a nivel plasmático, aumentando la probabilidad de presentar alguno de las reacciones adversas descritas en la tabla 1 [7, 8].

Tabla 1. Reacciones adversas atribuidos al uso de hidroxicloroquina [7].

Frecuencia	Reacción adversa
1% a 10%	
Ofálmico	Retinopatía (4%)
<1%	
Hematológico y oncológico	Hemólisis
Frecuencia no definida	
Dermatológico	Alopecia, rash buloso, discromía, eritema multiforme, exacerbación de psoriasis, dermatitis exfoliativa, decoloración del cabello, prurito, fotosensibilidad de la piel, rash cutáneo, urticaria
Endocrino y metabólico	Exacerbación de la porfiria, pérdida de peso
Gastrointestinal	Dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, náuseas, vómitos
Hematológico y oncológico	Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, insuficiencia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia
Hepático	pruebas de función hepática anormales, insuficiencia hepática aguda
Hipersensibilidad	Angioedema
Sistema nervioso	Ataxia, mareos, labilidad emocional, fatiga, dolor de cabeza, irritabilidad, nerviosismo, pesadillas, psicosis, convulsiones, hipoacusia neurosensorial, vértigo

(Continúa)

Frecuencia	Reacción adversa
Neuromuscular y esquelético	Astenia, miopatía
Oftálmico	Cambios corneales, disminución de la agudeza visual, degeneración macular, maculopatía, trastorno del nistagmo, cambios en el pigmento retiniano, retinitis pigmentosa, escotoma, cambios en el color de la visión, defecto del campo visual
Ótico	Sordera, acúfenos
Respiratorio	Broncoespasmo
Reportes postmercadeo	
Cardiovascular	Miocardiopatía (<1%), prolongación intervalo QT en el ECG (<1%), torsades de pointes (<1%), arritmia ventricular (<1%)
Dermatológico	Pustulosis exantemática generalizada aguda (<1%), hiperpigmentación, síndrome de Stevens-Johnson (<1%), necrólisis epidérmica tóxica (<1%)
Endocrino y metabólico	Hipoglucemia, hipoglucemia grave (<1%)
Hematológico y oncológico	Neutropenia, pancitopenia
Sistema nervioso	Confusión, delirio, reacción extrapiramidal, alucinación, agitación psicomotora, tendencias suicidas (<1%)
Oftálmico	Queratopatía epitelial
Renal	Insuficiencia renal

Finalizando el mes de marzo de 2020, en vista de la necesidad inminente de implementar alguna terapia farmacológica para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, se definió a nivel institucional iniciar con el uso de HCQ en escenarios de sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados, estableciendo un balance riesgo-beneficio favorable en el escenario de la pandemia recientemente declarada. Posteriormente, esta decisión fue ratificada a la luz del Boletín de Prensa No 134 de 2020, emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social en consenso con la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), citando evidencia científica que, a pesar de no ser contundente, recomendó el uso bajo criterio del médico tratante [9, 10].

Poco tiempo después, el Ministerio de Salud y Protección Social emitió el Boletín de Prensa No 289 de 2020 mediante el cual retira la recomendación de uso de HCQ para el manejo de la infección por SARS-CoV-2, a la luz de nuevos estudios en donde no se observa un beneficio asociado al uso del medicamento sino un mayor riesgo de mortalidad. Asimismo, el Ministerio solicitó al INVIMA el retiro de la HCQ del listado UNIRS (Usos No Incluidos en el Registro Sanitario) para esta indicación [11].

Por lo anterior, el presente estudio propone describir la frecuencia de las reacciones adversas observadas durante el uso *off-label* de HCQ en pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 en una institución de alta complejidad de la ciudad de Bogotá.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo de corte transversal con una muestra de pacientes hospitalizados en una institución de alta complejidad de la ciudad de Bogotá, que recibieron tratamiento vía oral con HCQ entre el 23 de marzo y el 24 de mayo de 2020 por sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19.

El periodo de estudio se estableció en función del tiempo durante el cual se dio lugar al uso *off-label* del medicamento, partiendo del 23 de marzo de 2020, por iniciativa y consenso institucional, hasta el 24 de mayo de 2020 bajo direccionamiento del Ministerio de Salud y Protección Social colombiano.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) fueron identificados por búsqueda activa mediante la revisión de historias clínicas por parte de farmacéuticos, junto con los informes realizados de manera verbal y escrita en el sistema de reporte de eventos de seguridad del hospital. Con base en lo anterior, se construyó una base de datos en Microsoft® Excel® a partir de la cual se determinó la estadística descriptiva de los datos. El análisis de cada una de las RAM y EA identificados se realizó empleando el algoritmo de causalidad de la OMS.

RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes que recibieron tratamiento con HCQ vía oral por sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19. La muestra está conformada por pacientes masculinos (53,6%) y femeninos (46,3%) con edad mediana de 62 años (RIC: 34). La duración de tratamiento promedio fue de 5 días (RIC: 4).

En cuanto a las variables clínicas, se observó que la mayoría de los pacientes (n=43, 62%) se encontraba en hospitalización general. Dentro de los antecedentes relevantes, el 23,2% (n=16) de la población contaba con diagnóstico de hipertensión arterial, mientras que el 59,4% (n=41) no presentaba ninguna comorbilidad de base.

Adicional al manejo con HCQ, se identificó que 46,2 % (n=41) de los pacientes recibieron medicamentos concomitantes como claritromicina que, según lo descrito en la literatura, pueden llegar a generar reacciones adversas similares a los atribuidos al uso de HCQ.

Tabla 2. Caracterización de la población de estudio.

Variable	Fa (%) n = 69
<i>a. Variables sociodemográficas</i>	
<i>Sexo</i>	
Masculino	37 (53,6)
Femenino	32 (46,3)
<i>Edad</i>	
Mediana (RIC)	62 (40 – 74)
LI - LS	(4 – 89)
<i>b. Variables clínicas</i>	
<i>Comorbilidades</i>	
Ninguna patología	41 (59,4)
Hipertensión arterial	16 (23,2)
Más de una patología	10 (14,5)
Diabetes	2 (2,9)
<i>Servicio de internación</i>	
Hospitalización general	43 (62,3)
UCI adultos	25 (36,2)
UCI pediátrica	1 (1,4)
<i>Medicamentos concomitantes</i>	
Claritromicina	37 (53,6)
Sin medicamentos concomitantes	28 (40,5)
Azitromicina	2 (2,9)
Metadona	1 (1,4)
Más de un medicamento concomitante	1 (1,4)
<i>Duración del tratamiento</i>	
Mediana (RIC)	5 (2-6)
LI - LS	(1-10)

Se detectaron 16 reacciones adversas en esta población de pacientes, siendo la prolongación del intervalo QT el más frecuente ($n=12$, 17,4%). Con respecto a la severidad de dichos eventos, se encontró que dos (12,5%) fueron clasificados como serios.

Tras la aparición de las reacciones adversas, se encontró que en la mayoría de los casos ($n=14$, 87,5%) se suspendió el tratamiento con HCQ. Sin embargo, un paciente (6,25%) concluyó su tratamiento sin modificaciones y otro paciente tuvo reducción de la dosis de HCQ (6,25%).

Tabla 3. Reacciones adversas observadas tras el uso de hidroxiclорокина.

Variable	Fa (%) $n = 69$
<i>Reacciones adversas</i>	
Prolongación del intervalo QT	12 (17,4)
Náuseas	2 (2,9)
Lesión renal aguda	1 (1,4)
Aumento de transaminasas oxalilítica y pirúvica (ALT y AST)	1 (1,4)
<i>Severidad</i>	$n=16$
<i>Reacción adversa</i> no serio	14 (87,5)
<i>Reacción adversa</i> serio	2 (12,5)

Las reacciones adversas observadas fueron analizadas por el programa institucional de Farmacovigilancia utilizando el algoritmo de causalidad de la OMS. El resultado de dicho análisis se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis de causalidad de *las reacciones adversas* identificadas.

Clasificación OMS	Fa (%) $n = 16$
Posible	14 (87,5)
Probable	1 (6,25)
Condicional	1 (6,25)
Definitivo	0

Adicionalmente, se realizó una clasificación con respecto al diagnóstico definitivo de los pacientes que recibieron HCQ y la manifestación de las reacciones adversas. Se observó que el diagnóstico de COVID-19 fue confirmado en el 37,7% de los casos, mientras que el 60,9% de los pacientes fueron descartados en función del resultado de la prueba diagnóstica (RT-PCR, por sus siglas en inglés). De los pacientes con diagnóstico confirmado, el 38,5% ($n=10$) presentaron algún EA.

Tabla 5. Distribución de las reacciones adversas de acuerdo con el diagnóstico confirmado o descartado COVID-19 del paciente.

	Diagnóstico COVID-19		
	Confirmado Fa (%) n=26	Descartado Fa (%) n=42	Desconocido Fa (%) n=1
No. de reacciones adversas	10 (38,5)	6 (14,3)	0

DISCUSIÓN

En el contexto de la pandemia por COVID-19 declarada en marzo de 2020, en donde la ausencia de alternativas terapéuticas y la necesidad apremiante de contar con algún mecanismo para contener los efectos del virus en la población mundial, la HCQ se convirtió en un candidato prometedor gracias a los resultados de estudios que demostraron su eficacia *in vitro* contra SARS-CoV-2 [4], sumado a ventajas en términos de accesibilidad, bajo costo, efecto inmunomodulador y un perfil de seguridad ampliamente estudiado (tabla 1) [7, 12]. En vista de esto, múltiples consensos de expertos a nivel mundial comenzaron a recomendar el uso de HCQ para el tratamiento de COVID-19, motivo por el cual se evaluó y avaló, a nivel institucional, el uso del medicamento junto con el seguimiento de los pacientes a quienes les fue prescrito, con el fin de identificar oportunamente la aparición de cualquier evento de seguridad. Por esta razón, el presente estudio fue realizado con el fin de evaluar la seguridad de HCQ en condiciones de uso excepcionales, en donde el medicamento se utiliza a pesar de no contar con indicaciones de uso respaldadas por ensayos clínicos aleatorizados ni evidencia robusta.

De acuerdo con la literatura, los EA más frecuentemente descritos con relación al uso de este fármaco son la toxicidad ocular y hemólisis. Otro grupo de reacciones adversas descritas con una frecuencia inferior al 1%, pero de relevancia clínica debido a su posible impacto sobre la salud de los pacientes, son aquellos de origen cardiovascular, entre los que se encuentran las arritmias cardíacas (tabla 1).

Partiendo de los resultados obtenidos, se encontró que el EA más frecuentemente observado en la población de estudio fue la prolongación del intervalo QT (n=12), seguido de náuseas (n=2), lesión renal (n=1) y elevación de transaminasas (n=1) (tabla 2). Como parte del contexto clínico de la población de estudio, se exploró el potencial de interacciones farmacológicas con otros medicamentos, encontrando que en el 59,3% de los casos, HCQ se prescribió de manera concomitante con algún medica-

mento relacionado con la prolongación del intervalo QT, mientras que el 40,6% de la población presentaba alguna patología adicional al cuadro de COVID-19.

De acuerdo con esto, se identificaron factores que podrían explicar o facilitar la aparición de los EA evidenciados, entre ellos el uso de HCQ, las interacciones farmacológicas o el perfil de comorbilidades del paciente [9]. Dichos factores son consistentes con el resultado del análisis realizado por el programa de Farmacovigilancia del hospital empleando el algoritmo de evaluación de causalidad de la OMS en el que se evidenció que, de los 16 EA reportados, ninguno fue clasificado como definitivo (tabla 4).

Es preciso anotar que el 93,4% de los EA fueron identificados mediante paraclínicos fuera de rango (creatinina sérica, transaminasas, electrocardiograma), lo cual aporta objetividad a la identificación de posibles eventos de seguridad. No obstante, al detallar los EA descritos en la literatura (tabla 1) se evidencia que la mayoría se acompañan de un grado de subjetividad pues su determinación no ocurre a partir de exámenes de laboratorio y no cuentan con valores críticos que faciliten la toma de decisiones en la conducta médica. Lo anterior pone de manifiesto la relevancia de realizar una monitorización exhaustiva y concurrente de signos y síntomas durante el uso *off-label* de medicamentos, especialmente en una enfermedad nueva como COVID-19, acompañando la evaluación riesgo-beneficio en el momento de definir el inicio de tratamiento.

En cuanto al análisis de severidad, se pudo establecer que solo el 12,5% de los EA identificados fueron clasificados como serios de acuerdo con los criterios de severidad del INVIMA. Se clasifica como serios aquellos EA que amenacen la vida, requieran o prolonguen la hospitalización, generen alguna incapacidad u ocasionen la muerte del paciente [13]. A pesar de que el número de EA serios fue bajo en comparación con los EA no serios, se encontró que la conducta médica definida para la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con HCQ y presentaron alguno de dichos EA correspondió a la suspensión del tratamiento (87,5%).

Para la detección del virus y confirmación del diagnóstico, se utilizó la prueba de RT-PCR (siglas en inglés de *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). Con base en los resultados de dicha prueba, se encontró que el 37,5% de los pacientes que presentaron EA durante el uso de HCQ no se encontraban infectados con el virus SARS-CoV-2. Asimismo, el diagnóstico del 60,8% de los pacientes a quienes se les administró HCQ fue descartado posteriormente debido al resultado negativo de la prueba de RT-PCR.

En el momento en que tuvo lugar la utilización *off-label* de HCQ aquí descrita, el procesamiento de esta prueba molecular y la entrega de resultados tomaba aproximadamente 4 días, por lo que la administración de HCQ iniciaba bajo criterio del médico

tratante ante la sospecha de COVID-19, y estaba sujeta a modificación de la conducta en función de la confirmación o descarte del diagnóstico. Si bien actualmente se conoce que el riesgo de utilizar este medicamento para el tratamiento de la infección viral no excede el beneficio asociado, dicha utilización se pudo justificar por el hecho de que la infección por SARS-CoV-2 constituía una enfermedad emergente de impacto mundial que requirió de intervenciones terapéuticas oportunas por la rápida evolución de los pacientes infectados, el poco conocimiento de sus diferentes formas clínicas de presentación, la variedad de complicaciones relacionadas con el cuadro viral y las consecuencias clínicas a corto, mediano y largo plazo que incluso hoy continúan estudiándose.

En Colombia, en el mes de mayo de 2020, se sugirió no utilizar HCQ como tratamiento de COVID-19 a la luz de las recomendaciones del Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2 liderado por la ACIN y con la colaboración del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) [14]. Esta recomendación fue adoptada por la institución y consecuentemente cesó el uso ya descrito.

Entre las limitaciones del presente estudio puede considerarse que, al ser un estudio de carácter retrospectivo, no es posible establecer una asociación temporal entre la administración del medicamento y la aparición de los EA. Esto, al ser uno de los parámetros más relevantes para el análisis de causalidad, impide relacionar de manera definitiva la exposición al medicamento y la manifestación de reacciones adversas relacionadas con el mismo.

Adicionalmente, es posible que exista un sesgo de información a la luz de la literatura disponible respecto a las reacciones adversas relacionados con HCQ, y en función de ello, se hayan desestimado o no se hayan identificado eventos de seguridad que pudieron surgir durante la utilización de este medicamento en el contexto descrito. Esto repercute en posible subreporte de otros EA asociados al uso de HCQ.

No obstante, vale la pena destacar que el presente estudio aporta información relacionada con el uso real del medicamento en un contexto de pandemia único y atípico. Los resultados aquí descritos concuerdan con las reacciones adversas recopilados mediante reportes posmercado, lo cual denota la importancia de ejercer actividades de Farmacovigilancia incluso frente a medicamentos ampliamente conocidos y utilizados como HCQ, especialmente cuando se emplea en indicaciones que no se encuentran en registro sanitario.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud, Alocución de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID19 celebrada el 11 de marzo de 2020. URL: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>, consultado en septiembre de 2021.
2. E.C. Rodríguez-Venegas, O.L. Hernández-García, D.A. Denis-Piedra, Seguridad de la cloroquina y la hidroxiclороquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19, *Revista Cubana de Medicina*, **59**(3), 1387 (2020).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Información acerca del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19. URL: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/informacion-acerca-del-uso-de-hidroxiclороquina-para-el-tratamiento-de-covid-19/>, consultado en octubre de 2021.
4. V. Galvis, F.R. Spinelli, A. Tello, C.L. Sossa, J.D. Higuera, E.D. Gómez, S.E. Serrano, P.A. Camacho, F.G. Velez, Hydroxychloroquine as prophylaxis for coronavirus SARS-CoV-2 infection: Review of the ongoing clinical trials, *Archivos de Bronconeumología*, **56**(9), 606-608 (2020).
5. Consulta de datos del producto, Plataforma INVIMA para consulta de registros sanitarios, búsqueda activa hidroxiclороquina. URL: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp, consultado en octubre de 2021.
6. Recovery Collaborative Group: P. Horby, M. Mafham, L. Linsell, J.L. Bell, N. Staplin, J.R. Emberson, M. Wiselka, A. Ustianowski, E. Elmahi, B. Prudon, T. Whitehouse, T. Felton, J. Williams, J. Faccenda, J. Underwood, J.K. Baillie, L.C. Chappell, S.N. Faust, T. Jaki, K. Jeffery, W.S. Lim, A. Montgomery, K. Rowan, J. Tarning, J.A. Watson, N.J. White, E. Juszczak, R. Haynes, M.J. Landray, Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19, *New England Journal of Medicine*, **383**(21), 2030-2040 (2020).
7. Lexicomp (Dakota del Norte), Hidroxiclороquina: información sobre medicamentos, UpToDate. URL: https://www.uptodate-com.ezproxy.unal.edu.co/contents/hydroxychloroquine-drug-information?search=hidroxiclороquina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1, consultado en noviembre de 2021.

8. S. Gevers, M.S.G. Kwa, E. Wijnans, C. Van Nieuwkoop, Safety considerations for chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19, *Clinical Microbiology and Infection*, **26**(9), 1276-1277 (2020).
9. Ministerio de Salud y Protección Social, *Hidroxiclороquina y cloroquina se podrán usar para tratamiento de Covid-19*, 2020. URL: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Hidroxiclороquina-y-cloroquina-se-podran-usar-para-tratamiento-de-covid-%E2%80%9319.aspx>, consultado en septiembre de 2021.
10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, *Uso de los medicamentos cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19*, 2020. URL: <https://www.invima.gov.co/uso-de-los-medicamentoscloroquina-e-hidroxiclороquina-para-el-tratamiento-de-covid-19>, consultado en septiembre de 2021.
11. Ministerio de Salud y Protección Social, *Se retira recomendación de cloroquina, hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir para tratar covid-19*, 2020. URL: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Se-retira-recomendacion-de-cloroquina-hidroxiclороquina-y-lopinavir-ritonavir-para-tratar-covid-19.aspx>, consultado en septiembre de 2021.
12. N. Younis, R. Zareef, S. Al Hassan, F. Bitar, A. Eid, M. Arabi, Hydroxychloroquine in COVID-19 patients: Pros and cons, *Frontiers in Pharmacology*, **11**, 597985 (2020).
13. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Resolución 2004009455 del 28 de mayo de 2004. “Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995”. URL: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/828720/resolucion2004009455%202004.pdf/14bea02f-1fb0-79ed-767d-6c7bf6f18aaa>, consultado en enero de 2022.
14. Asociación Colombiana de Infectología-ACIN, Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud, *Recomendaciones para el manejo de infección por SARS CoV-2-COVID-19*, 2020. URL: https://acin.org/images/guias/coronavirus/Comunicado_10.pdf, consultado en septiembre de 2021.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

N. Guzmán-Zea, D.M. Chavarro-Rodríguez, A.D. Pava-Pérez, M.A. González Rosario, D.C. Zapata-Cristancho, Reacciones adversas de hidroxiclороquina en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 hospitalizados en una institución de alta complejidad de Bogotá, Colombia, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **52**(1), 540-554 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n1.104048>