

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA
N°03 -2020**

**“CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA COMO
TRATAMIENTO PARA CASOS DE COVID-19 MODERADO Y
SEVERO”**

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA,
FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**



Abril, 2020

PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
Directora de IETSI

HÉCTOR MIGUEL GARAVITO FARRO
Gerente, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia IETSI



Elaborado por:

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta - Directora, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.
- Paola Fernández Rojas - Equipo Técnico Evaluador de Farmacovigilancia, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.
- Tania Solís Yucra - Equipo Técnico Evaluador de Farmacovigilancia, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.

Revisores Clínicos:

- Enrique Cachay Rojas – Médico inmunólogo – Comité de Farmacovigilancia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- Miguel Hueda Zavaleta – Médico infectólogo – Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Hospital III Daniel Alcides Carrión

Conflicto de intereses.

El autor declara no tener ningún conflicto de interés en relación al tema descrito en el este documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), ESSALUD, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Protocolo de Farmacovigilancia Intensiva N°03 – Cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina como tratamiento para casos de COVID-19 moderado y severo". Lima: ESSALUD; 2020."

Contacto

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta
Lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe



FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA A TRATAMIENTO DE COVID-19

La Farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso off-label, entre otros. La Farmacovigilancia intensiva, es un tipo de farmacovigilancia que consiste en realizar un seguimiento a los pacientes con la finalidad de captar información de seguridad de forma proactiva y sistemática.

Ante la pandemia COVID-19 y la necesidad de disponer de productos farmacéuticos que permitan un tratamiento para esta enfermedad viral, han surgido varias propuestas a nivel mundial, entre ellas el uso de antimaláricos, debido a los resultados positivos de estudios *in vitro*.

En nuestro país, el Ministerio de Salud (MINSA) ha emitido el documento técnico "Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú" en el que pone en consideración del médico tratante **el uso intrahospitalario**, para el manejo de los **casos moderados y severos**, de los siguientes esquemas de tratamiento:

Medicamento	Dosis	Duración	Vía de Administración
Cloroquina Fosfato	500 mg cada 12 horas	7-10 días	VO
Hidroxiclороquina	200 mg cada 8 horas	7-10 días	VO
Hidroxiclороquina + Azitromicina	200 mg cada 8 horas	7-10 días	VO
	500 mg primer día luego 250 mg cada 24 horas	5 días	VO

El citado documento hace hincapié en el monitoreo estricto de las reacciones adversas a los productos farmacéuticos arriba mencionados. Adicionalmente, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud, mediante MEMORANDO CIRCULAR N° 29-IETSI-ESSALUD-2020, de fecha 02 de abril del presente año, aprobó el uso de los mencionados esquemas de tratamiento para casos moderados y severos de COVID-19 de acuerdo a las pautas clínicas establecidas por le MINSA, además resalta que los profesionales de salud responsables de su prescripción deberán hacer farmacovigilancia activa.

En consecuencia, y de acuerdo a lo señalado en la directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, se debe realizar **farmacovigilancia intensiva** al existir insuficiente información sobre el perfil de seguridad y/o efectividad estos productos en el tratamiento de COVID-19. Es por ello, que el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud), los Comités de Farmacovigilancia y médicos tratantes implementarán la farmacovigilancia intensiva para estos medicamentos, en los hospitales de EsSalud que atiendan casos moderados y severos por COVID-19.



I. OBJETIVO

Vigilar la seguridad del uso de cloroquina fosfato, hidroxiclороquina y la combinación hidroxiclороquina + azitromicina en el tratamiento de casos moderados y severos de COVID-19, internados en centros hospitalarios de EsSalud, mediante farmacovigilancia intensiva.

II. METODOLOGIA

a) Características de los Pacientes

- Todos los **pacientes hospitalizados y diagnosticados con COVID-19 positivo, de evolución moderada y severa** que inicien los esquemas de tratamiento indicados, serán incluidos en el seguimiento.

b) Seguimiento a pacientes hospitalizados:

- El Comité de Farmacovigilancia (CFV) explica a los médicos y demás profesionales encargados de la atención que se realizará farmacovigilancia intensiva a los casos severos y moderados de COVID-19 que requieran tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina o hidroxiclороquina + azitromicina y coordina que en la historia clínica se complete información de la ficha de seguimiento.
- El CFV identifica diariamente a los pacientes que inician tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina o hidroxiclороquina + azitromicina de su centro asistencial mediante el sistema ESSI.
- La información de cada paciente disponible en el ESSI debe ser registrada en la "Ficha Virtual de Seguimiento Hospitalario a Tratamiento COVID-19", las que deben ser enviadas diariamente y de manera virtual, al CRI-EsSalud. De ser necesaria, alguna información adicional contactará con el médico o profesional de salud tratante.
- En caso se identifique alguna sospecha de reacción adversa al medicamento (RAM), el seguimiento se prolongará hasta que se tenga información del desenlace de la misma.

c) Seguimiento a pacientes dados de alta:

- Los CFV y el CRI-EsSalud identificarán a los pacientes que serán dados de alta.
- El CRI-EsSalud será responsable de realizar el seguimiento vía telefónica y de ser necesario, contactará con el CFV para obtener datos de contacto de los pacientes.
- Se realizará seguimiento a todos los pacientes que salgan de alta, es decir, tanto a los que hayan culminado el tratamiento durante su estancia hospitalaria como aquellos que prolonguen su tratamiento al alta.
- Para el caso de los pacientes que hayan finalizado en tratamiento durante su estancia hospitalaria, se le realizarán tres (03) comunicaciones telefónicas post-alta considerando el amplio tiempo de eliminación de la hidroxiclороquina, siendo a las 24 horas, una (01) semana y después de dos (02) semanas.
- En el caso de pacientes que prolonguen su tratamiento durante el alta, se procederá realizar cuatro comunicaciones telefónicas post-alta por paciente considerando el amplio tiempo de eliminación de la hidroxiclороquina, siendo a las 24 horas, una (01) semana, dos (02) semanas y 30 días.



- Es importante resaltar que en caso de pacientes con continuación de tratamiento post-alta, las comunicaciones telefónicas tienen como finalidad no solo registrar información sobre la seguridad de los medicamentos, sino educar y garantizar la adherencia al tratamiento.

d) Registro de las sospechas de reacciones adversas al medicamento

- De identificarse alguna RAM, el médico, profesional de salud responsable de la atención del paciente o el personal del Comité de Farmacovigilancia responsable del seguimiento procederá a llenar el "Formato de Notificación de Sospechas de reacciones adversas a Medicamentos y otros productos farmacéuticos" adjunto.
- Los formatos de notificación deben ser recogidos por el Comité de Farmacovigilancia de cada centro asistencial correspondiente, respetando los tiempos de 24 horas para RAM graves y 72 horas para RAM moderas/leves.
- Las RAMs que se identifiquen durante el seguimiento telefónico serán registradas por el CRI-EsSalud.
- Los profesionales de salud deben tener en cuenta que una RAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece posterior a la administración de un medicamento, siendo su clasificación:
 - RAM leve: Reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento
 - RAM moderada: Reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
 - RAM grave: Reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente; requiere hospitalización o la prolongue; cause invalidez o secuelas permanentes; o cause la muerte del paciente.

e) Evaluación y validación de los reportes de sospechas de reacciones adversas

- El Comité de Farmacovigilancia (CFV) de cada Centro Asistencial realiza la evaluación de causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Para ello, verifica la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico en coordinación con el médico tratante.
- Posteriormente, el CFV envía las notificaciones evaluadas al CRI-EsSalud para las acciones correspondientes.
- Las RAMs que se identifiquen durante el seguimiento telefónico serán evaluadas por el CRI-EsSalud y de ser necesario, los especialistas clínicos de los CFV podrían asesorar.
- El CRI-EsSalud en cumplimiento a lo establecido por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, procederá a remitir las notificaciones de RAM a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

f) Evaluación Riesgo/Beneficio

- Con la información de los pacientes incluidos en el seguimiento, el CRI-EsSalud actualizará diariamente la base de datos de la información obtenida durante el proceso de seguimiento en el Software Microsoft® Excel® 2013. Y procederá a su análisis usando STATA 13®
- La información deberá ser evaluada semanalmente por el CRI-EsSalud y se elaborará un reporte.
- Posterior a ello, en coordinación con la Dirección de Evaluación de Tecnologías en Salud del IETSI, Comités de Farmacovigilancia y profesionales especialistas



(clínicos) de la institución, se evaluará el riesgo/beneficio del uso de estos esquemas de tratamiento.

- Finalmente, se comunicará a la DIGEMID las medidas adoptadas en la institución.



ANEXO N° 01

FICHA DE SEGUIMIENTO HOSPITALARIO PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19						
FECHA	Registrador		Hospital			
I) DATOS DEL PACIENTE			II) ANTECEDENTES CLÍNICOS RELEVANTES (Marcar con x)			
1. Nombre			Diabetes		I. Hepática	
2. N° DNI			HTA		I. Renal	
3. Sexo	F	M	Asma		Neoplasia	
4. Edad			Obesidad		TBC	
5. Clasificación Clínica de COVID-19	Moderado	Severo	I. Cardíaca		Retinopatía	
6. Historia de Alergias o Reacciones previas a la Hidroxicloroquina, cloroquina o azitromicina.						
III) DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO				Duración	Fecha inicio	Fecha final
Marcar el esquema terapéutico	Medicamento		Dosis		7 -10 días	
	Cloroquina fosfato		500 mg C/12 horas		7 - 10 días	
	Hidroxicloroquina		200 mg C/8 horas		7 - 10 días	
	Hidroxicloroquina Azitromicina		200 mg C/8horas 500 mg primer día luego 250 mg cada 24 horas.		5 días	
Medicamentos concomitantes						
IV) SEGUIMIENTO CLÍNICO						
Parámetros vitales	Basales Fecha:	Control 1 Fecha:	Control 2 Fecha:	Control 3 Fecha:	Control 4 Fecha:	Control 5 Fecha:
Frecuencia Respiratoria						
Frecuencia Cardíaca						
Temperatura						
Presión Arterial						
ECG de 12 derivadas						
Ecnocardiografía		*				
Hemograma						
Leucocitos						
Linfocitos						
Neutrófilos						
Plaquetas						
Hemoglobina						
Función renal						
Creatinina Sérica						
Gasto urinario en 24 horas						
Urea sérica						
ácido úrico sérico						
Función hepática						
TGO / TGP						
bilirrubina directa						
bilirrubina indirecta						
fosfatasa alcalina						
Electrolitos y otros en sangre						
Sodio						
Potasio						
Magnesio						
Calcio						
Glucosa						
Perfil de coagulación						
tiempo de protrombina (TP)						
Dímero D						
Enzimas Cardíacas / Parámetros inflamatorios						
Troponina I (TnI)						
Troponina T (TnT)						
Creatinina cinasa (CK)						
Ferritina						
Proteína C reactiva						
Órganos / Sistemas (signos y síntomas)						
Estado neurológico						
Estado neumológico						
Piel y Mucosas						
Otros						

*Cálculo de QT corregido: <https://www.my-ekg.com/formulas-calculos-ekg/calculadora-qt-corregido.php>



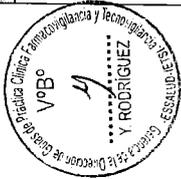
ANEXO N° 02

FICHA DE SEGUIMIENTO POST ALTA DE TRATAMIENTO DE COVID 19					
FECHA		Nombre del registrador			
I) DATOS DEMOGRÁFICOS					
1. Nombre o código de paciente					
II) ESQUEMA TERAPEUTICO POST ALTA					
Medicamento	Dosis/Frecuencia	Duración	Fecha de inicio	Fecha final	Observación
III) SEGUIMIENTO POST ALTA					
	1er Control (día 1 post alta) Fecha:	2do Control (día 7 post alta/ Fecha:	3er Control (día 14) Fecha:	4to Control (día 30) Fecha:	
¿Presentó alguna molestia?	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	
De ser Sí, completar el registro de SRAMS.					
REGISTRO DE SRAMS					
N° de control en el que se presentó la RAM	Nombre de la RAM	Fecha de inicio (dd/mm/aa)	Fecha final (dd/mm/aa), de no finalizar colocar continúa	Medicamento sospechoso	Desenlace 1.- Recuperado, 2.- Aún no se recupera, 3.- Desconocido, 4.- otro



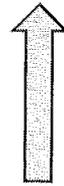
RECOMENDACIONES PARA REALIZAR UNA VIGILANCIA DE RAMS ARRÍTMICAS POR TRATAMIENTO PARA COVID-19

Previo al inicio del tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Realizar electrocardiograma (ECG) de 12 derivadas - Evaluar el riesgo de prolongación del QT y de Torsades de Pointes (TdP) mediante la escala de Tisdale* - Determinar electrolitos, principalmente Na⁺, K⁺, Mg²⁺ y Ca²⁺ - Identificar los productos farmacéuticos que, según su ficha técnica, tengan riesgo de prolongar el QT 	<ul style="list-style-type: none"> - En pacientes como riesgo bajo, realizar ECG al tercer día y al finalizar el tratamiento. - En aquellos pacientes identificados como riesgo intermedio o alto, se sugiere realizar ECG de manera diaria durante los tres primeros días de tratamiento, luego al quinto día y al finalizar el tratamiento. - Monitorear y optimizar los niveles séricos de K⁺ y Mg²⁺ - Monitorear el uso de medicamentos que alteren las concentraciones plasmáticas de electrolíticos como diuréticos de asa y tiazídicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Al evidenciar TdP - Cuando el QTc > 500 ms - Al observar una prolongación del QT > 60 ms en relación a la medida inicial



SCORE TISDALE

Factores de Riesgo	Puntaje
Edad ≥68 años	1
Mujer	1
Uso de diuréticos de asa	1
Niveles de K ⁺ ≤3.5 mEq/L	2
Admisión QTc ≥450 ms	2
IMA	2
Uso de ≥2 medicamentos que prolongan QT	3
Sepsis	3
Insuficiencia cardíaca	3
Uso de 1 medicamento que prolonga QT	3
Total	21



Tipo de Riesgo	Puntaje
Bajo	≤ 6 puntos
Moderado	= 7 – 10 puntos
Alto	≥ 11 puntos

ANEXO N° 04

FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

CONFIDENCIAL

Nombres o iniciales(*):		Historia Clínica:		Edad (*):							
Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		Peso(Kg):		DNI o Autogenerado:							
Centro Asistencial(*):		Servicio:		Cama:							
Diagnóstico Principal o CIE10:											
Describir la reacción adversa (*)			Fecha de inicio de RAM (*): ___/___/___ Fecha final de RAM: ___/___/___ Desenlace (Marca con X) <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Aún no se recupera <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Otro: _____								
			Gravedad de la RAM (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave								
			Solo para RAM grave (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Muerte. Fecha: ___/___/___ <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita								
			Farmacovigilancia intensiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO								
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio posiblemente asociados a la RAM (Incluir fechas pre-RAM y post-RAM)											
Observaciones adicionales relevantes de la historia clínica											
ANTECEDENTES: <input type="checkbox"/> Insuficiencia Renal <input type="checkbox"/> Insuficiencia Hepática <input type="checkbox"/> Embarazo <input type="checkbox"/> Alergia a: _____											
HÁBITOS NOCIVOS: <input type="checkbox"/> Alcohol <input type="checkbox"/> Tabaco <input type="checkbox"/> Otro: _____											
MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (SOSPECHOSOS) (No aplicar para productos biológicos de origen animal, células de origen animal, células de origen humano, células de origen vegetal, células de origen humano y células de origen vegetal)											
Nombre comercial y genérico*	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frec. *	Vía de Adm.	Fecha inicio*	Fecha final /suspensión*	Fecha reexposición*	Indicación terapéutica o CIE 10			
Suspensión(Marcar con X)			Si	No	No aplica	Re exposición(Marcar con X)			Si	No	No aplica
1) ¿Desapareció la RAM al suspender el producto farmacéutico sospechoso?						1) ¿Apareció la RAM al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					
2) ¿Desapareció la RAM al disminuir la dosis?						2) ¿El paciente presentó anteriormente la RAM al medicamento u otro producto farmacéutico?					
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Especifique:											
D. MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (BENEFICIARIOS) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES <small>(Excluye medicamentos y otros productos farmacéuticos utilizados para la reacción adversa)</small>											
Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción						
E. DATOS DEL NOTIFICADOR											
Nombres y apellidos(*):											
Teléfono o Correo electrónico(*):											
Profesión(*):				Fecha de notificación:				N° Notificación:			

Los campos (*) son obligatorios

"Notificar es Prevenir"

ANEXO N° 05
Reacciones adversas

Cardiovasculares	Bloqueo auriculoventricular, arritmia cardíaca, miocardiopatía, cambios en el ECG (incluidos la prolongación de los intervalos QRS y QTc, inversión de la onda T o depresión), hipotensión, torsades de pointes, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular.
Oftalmológicas	Trastornos de acomodación, visión borrosa, opacidad corneal (reversible), degeneración macular (puede ser irreversible), maculopatía (puede ser irreversible), ambliopía nocturna, retinopatía (incluidos cambios irreversibles en el tratamiento a largo plazo o en dosis altas de algunos pacientes), escotomas transitorios y defectos del campo visual.
Hematológicas y oncológicas	Agranulocitosis (reversible), anemia aplásica, anemia hemolítica (en pacientes con deficiencia de G6PD), neutropenia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia.
Otras reacciones adversas	Aumento de las enzimas hepáticas, calambres abdominales, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, síndrome de DRESS, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, dermatitis, alopecia, decoloración de cabello, angioedema, sordera y pérdida auditiva (3) (4).

Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad a la cloroquina, hidroxicloroquina y a las 4-aminoquinoleínas.
- Retinopatía o deterioro del campo visual.
- Trastornos del sistema hematopoyético.
- Déficit de glucosa-6fosfato deshidrogenasa (Debido a un potencial de anemia hemolítica).
- Uso concomitante con mefloquina, quinidina, dronedarona, tioridazona, sales de oro, cisaprida, agalside y eliglustat.

Principales Interacciones con Cloroquina

Macrólidos y quinolonas	Incrementan el intervalo QT
Lopinavir/ritonavir, saquinavir	
Digoxina	Incremento de los niveles de digoxina
Carvedilol	Incremento de los niveles de carvedilol
Propranolol	Incremento de los niveles de propranolol, monitoree cercanamente
Ciclosporina	Incremento de los niveles de ciclosporina.
Aspirina	Use separado al menos 4 horas de cloroquina, para no disminuir el efecto de cloroquina
Antibióticos aminoglucósidos	Incremento del riesgo de bloqueo neuromuscular
Ampicilina	Use 2 horas separado de cloroquina para no disminuir los valores terapéuticos de ampicilina.
Corticoides	Incremento del riesgo de miopatías y miocardiopatías.
Tramadol	Disminución de los efectos del tramadol.

Principales Interacciones con Hidroxicloroquina

Antiarrítmicos: Amiodarona	Incrementan el intervalo QT
Macrólidos y quinolonas	
Antifúngicos: Fluconazol, posaconazol, voriconazol	
Antivirales: Lopinavir, ritonavir, saquinavir	
Octreotide	
Ondasetron	
Digoxina	Incremento de los niveles de digoxina
Ciclosporina	Incremento de los niveles de ciclosporina
Antibióticos aminoglucósidos	Incremento del riesgo de bloqueo neuromuscular
Trastuzumab	Incremento del riesgo de neutropenia.
Insulina y Metformina	Incremento de los niveles de insulina y metformina
Anticonvulsivantes	Disminuye la efectividad de los anticonvulsivantes
Beta-bloqueantes	Disminuye el metabolismo de algunos beta-bloqueantes, con la excepción de algunos como el atenolol


Cuidado en poblaciones vulnerables

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacientes con antecedentes de prolongación congénita o adquirida del intervalo QT (Insuficiencia cardíaca, bradicardia, arritmias ventriculares, entre otras) ➤ Pacientes que reciban medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos 	Usar con precaución debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular compleja (TdP)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gestantes 	Contraindicados. Ambos fármacos atraviesan la barrera placentaria y pueden provocar malformaciones congénitas
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacientes con miastenia gravis, porfiria, psoriasis o alteraciones cutáneas por posible exacerbación de las mismas 	Evaluar riesgo/beneficio de su uso y monitorear constantemente.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacientes con insuficiencia renal o hepática 	Evaluar riesgo/beneficio de su uso debido al riesgo incrementado de retinopatía y otras reacciones adversas

