

COVID-19

USO DE CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR CORONAVIRUS

Dr. Lautaro de Vedia

Marzo 2020



Introducción

- Desde diciembre de 2019, un nuevo tipo de enfermedad por coronavirus (COVID-19) que estalló en la ciudad de Wuhan, China, se expandió no solo por ese país, sino también por muchas otras naciones, incluyendo la Argentina (1, 2) . Si bien la mayor parte de los casos son leves, existe un porcentaje de pacientes que desarrollan enfermedad grave, incluyendo neumonía. No existe hasta el momento un tratamiento antiviral específico que haya demostrado eficacia para el manejo de estos casos.
- La cloroquina es una conocida 4-aminoquinolina que se ha utilizado clínicamente desde 1944. Además de ser un medicamento antipalúdico, la cloroquina también se usa para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, etc. debido a su actividad inmunomoduladora (3).
- El fosfato de cloroquina (cloroquina) ha demostrado en estudios de investigación básica tener una amplia gama de efectos de virus antivirales y anti-inflamatorios, por lo que podría ser una alternativa de tratamiento en estos pacientes.
- La hidroxicloroquina se diferencia de la cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo en el extremo de la cadena lateral. Se considera que su actividad es similar a la de cloroquina, y su uso actual es creciente, fundamentalmente debido a su mejor perfil de seguridad.
- Hidroxicloroquina tiene una farmacocinética similar a la de cloroquina, con rápida absorción gastrointestinal y se elimina por el riñón (4).
- Hidroxicloroquina está disponible en nuestro país para administración oral como sulfato de hidroxicloroquina (Plaquenil), con una presentación en comprimidos de 200 mg (equivalente a 155 mg de base).

1. Carlos WG , Dela Cruz la CS , Cao B , et al .Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201(4): 7-8.

2. Organización Mundial de la Salud, OMS Observaciones del Director General en el AT-2019 Rueda de prensa nCoV EN el 11 de febrero 2020 [EB / OL]. [11.02.2020]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.

3. Savarino A , Boelaert la JR , Cassone A , et al Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 2003; 3(11): 722-7.

4. McCarthy JS, Price RN. Antimalarial Drugs. En Mandell, Douglas and *Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ninth Edition. 2020.

Efectos antivirales de cloroquina/hidroxiclороquina

- Investigaciones diversas han demostrado que la cloroquina ejerce efectos antivirales a través de diferentes mecanismos.
- **Por un lado, la cloroquina puede cambiar el valor de pH de los endosomas**, debido a que desde el punto de vista de sus propiedades físico-químicas, es débilmente alcalina en el agua. Tras ingresar a la célula, la cloroquina media el aumento del pH del lisosoma in vivo, debilita la liberación de transferrina de iones de hierro, reduce el contenido intracelular de iones de hierro e interfiere con la replicación intracelular del ADN (1).
 - Como consecuencia, tiene un efecto inhibitorio significativo sobre las infecciones virales que invaden las células a través de la vía del endosoma, como el virus de la enfermedad de Borna (2), el virus de la gripe aviar (3) y el virus del Zika (4).
- **Al mismo tiempo, la cloroquina puede afectar la replicación viral al inhibir la expresión génica viral.** Los resultados de las pruebas in vitro e in vivo muestran que la cloroquina puede cambiar el patrón de glicosilación de la envoltura gp120 del VIH-1 (VIH-1) e inhibir la replicación del virus del VIH en las células T CD4+ (5, 6).
- **Además, la cloroquina también actúa como un buen inhibidor de la autofagia, por lo que interfiere con la replicación viral.**
 - Los resultados de las pruebas en animales muestran que la aplicación de cloroquina puede inhibir efectivamente la autofagia en los pulmones de los ratones H5N1 con influenza aviar y reducir el daño epitelial alveolar (7).
 - También se ha demostrado que la cloroquina puede bloquear la autofagia inducida por el virus del Zika, inhibiendo así la replicación del virus (8).

1. Legssyer R & It , la Josse C, Piette J, Ward RJ, Crichton RR. Changes in Function of Iron-Loaded Alveolar Macrophages After in Vivo Administration of Desferrioxamine and/or Chloroquine. *J Inorg Biochem.* 2003; 94 (1-2): 36-42.
2. Gonzalez-Dunia D, Cubitt B, de la Torre JC. Mechanism of Borna disease virus entry into cells. *J Virol.* 1998;72(1):783-788.
3. Díaz-Griffero F, Hoschander SA, Brojatsch J. Bystander killing during avian leukosis virus subgroup B infection requires TVB(S3) signaling. *J Virol.* 2003;77(23):12552-12561. doi:10.1128/jvi.77.23.12552-12561.2003
4. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016;8(12):322. Published 2016 Nov 29. doi:10.3390/v8120322
5. Naarding MA, Baan E, Pollakis G, Paxton WA. Effect of chloroquine on reducing HIV-1 replication in vitro and the DC-SIGN mediated transfer of virus to CD4+ T-lymphocytes. *Retrovirology.* 2007;4:6. Published 2007 Jan 30. doi:10.1186/1742-4690-4-6
6. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet ID.* 2006; 6: 67-9-
7. Yan la Y , Zou Z , el Sol la Y , et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza a H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013;302:300-2.
8. Zhang S, Yi C, Li C, et al. Chloroquine inhibits endosomal viral RNA release and autophagy-dependent viral replication and effectively prevents maternal to fetal transmission of Zika virus. *Antiviral Res.* 2019;169:104547. doi:10.1016/j.antiviral.2019.104547

Efectos de cloroquina/hidroxicloroquina sobre los coronavirus

- Dos equipos de investigación independientes encontraron que cloroquina tiene actividad anti-SARS-CoV a nivel celular.
 - Los resultados de la Universidad de Lovaina en Bélgica mostraron que el fosfato de cloroquina puede inhibir la replicación del virus en la línea celular Vero E6 inducida por el SARS-CoV, con una concentración inhibitoria del 50% [IC50 = (8.8 ± 1.2) µm] cercana a la lograda durante el tratamiento de la malaria aguda (1).
 - Un estudio realizado por los CDC de los EEUU encontró que la cloroquina inhibe la replicación del virus al reducir la glucosilación terminal de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de las células Vero E6 e interferir con la unión de los receptores SARS-CoV y ACE2 (2).
- La cloroquina también tiene efectos inhibitorios sobre los HCoV del grupo α, como el HCoV-229 y el HCoV-OC43 (3, 4).
- Un estudio in vitro evaluó la actividad de 348 compuestos aprobados por la FDA sobre el MERS-CoV, en base a su capacidad de inhibir el crecimiento del virus en cultivos celulares. Solo 4 de las drogas evaluadas mostraron una capacidad significativa de inhibición de la replicación viral: cloroquina, lopinavir, loperamida y clorpromazina. Además estos compuestos también exhibieron capacidad para inhibir significativamente el crecimiento del SARS-CoV y del HCoV-229E (5).
- A partir de la epidemia de COVID-19, 10 hospitales de diferentes ciudades de China evaluaron la seguridad y eficacia de cloroquina o hidroxicloroquina. Los resultados de más de 100 pacientes incluidos mostraron que el fosfato de cloroquina es superior al control para inhibir la exacerbación de la neumonía, mejorar los hallazgos radiológicos, promover una conversión negativa al virus y acortar el curso de la enfermedad. No se observaron eventos adversos serios en los pacientes mencionados (6).
- En el mes de febrero de 2020, un consenso de expertos del Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong evaluó el empleo de cloroquina en pacientes con neumonía por coronavirus y desarrolló recomendaciones que incluyen el uso de cloroquina en pacientes de entre 18 y 65 años con neumonía por coronavirus (leve, moderada o grave) (7).

1. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viral J* 2005; 2: 69.
2. Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res.* 2008;77(2):150–152. doi:10.1016/j.antiviral.2007.10.011
3. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, van Ranst M, Maer P. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (8): 3416-21.
4. De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, ZevenhovenDobbe JC, Van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 4875–84.
5. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub ahead of print.PMID: 32074550.
6. Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong y Grupo de Colaboración Multicéntrico de la Comisión Provincial de Salud y Salud de Guangdong sobre Fosfato de Cloroquina para la Neumonía por Nuevo Coronavirus. Consenso de Expertos sobre Fosfato de Cloroquina para la Neumonía por Nuevo Coronavirus [J / OL]. *Revista China de Tuberculosis y Medicina Respiratoria*, 2020,43 (2020-02-20). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm>. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. [Pre-publicación en Internet].
7. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, Maes P, Hedenstierna G, Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis.* 2004;8(4):223–226. doi:10.1016/j.ijid.2004.04.012

Seguridad de cloroquina/hidroxicloroquina

- La seguridad del tratamiento con HCQ ha sido largamente analizada. Los efectos adversos más frecuentes son leves, incluyendo molestias gastrointestinales, prurito acuógeno y pigmentación cutánea. Suelen aparecer al inicio y mejorar con el mantenimiento del tratamiento, excepcionalmente determinan su interrupción (1).
- El efecto adverso más temido es su potencial daño oftalmológico, específicamente a nivel de la retina. El mecanismo por el cual estos medicamentos pueden dañar la retina no está claramente establecido, pero es conocido que los antimaláricos se unen a la melanina de la capa epitelial pigmentada de la retina, pudiendo afectar a los conos y bastones.
- Sin embargo, la frecuencia de estas complicaciones con el tratamiento con HCQ es muy baja, en el orden de 1 a 3/1.000 pacientes expuestos durante los primeros 5 a 10 años de tratamiento (2, 3).
- A nivel cardiovascular se han reportado trastornos de la conducción y falla cardiaca por antimaláricos, pero ambas complicaciones son muy poco frecuentes con el uso de HCQ. Puede manifestarse como bloqueos de la conducción aurículo ventricular o bloqueos de rama, mientras que el compromiso miocárdico se presenta con un patrón restrictivo e hipertrofia biventricular (4).
- Por último, cabe destacar que el fármaco es seguro durante el embarazo y lactancia (5, 6).

1. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20: 160-74.
2. Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-8.
3. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415-22.
4. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Delcourt A, Maisonobe T, Dorent R, et al. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology* 2006; 107: 73-80.
5. 18. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (5): 376-86.
6. 19. Danza A, Díaz L, Ruiz-Iratorza G. Hidroxicloroquina en el embarazo y la lactancia. *Rev Med Urug* 2015; 31 (2): 128-32.

Propuesta de protocolo de manejo de pacientes con neumonía por coronavirus con cloroquina/hidroxiclороquina

Indicaciones:

Paciente mayor a 18 años y menor a 65 años, con diagnóstico de neumonía o neumonía grave y presunción de COVID-19

Dosificación

Hidroxiclороquina 600 mg (equivalente a 500 mg de base) cada 12 horas, durante 10 días.

Contraindicaciones

1. Edad <18 años o edad > 65 años.
2. Embarazo
3. Alergia a la 4-aminoquinolina claramente identificados.
4. Pacientes con enfermedades hematológicas.
5. Pacientes con enfermedad hepática y renal crónica en etapa final.
6. Pacientes con arritmia y enfermedad cardíaca crónica.
7. Pacientes que se sabe que tienen enfermedad de la retina, pérdida auditiva o pérdida auditiva.
8. Pacientes que se sabe que tienen una enfermedad mental.
9. Trastornos de la piel (como erupción cutánea, dermatitis, psoriasis).
10. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
11. Pacientes tratados con digitálicos, butaparina, heparina, penicilamina, amiodarona, benpridil, domperidona, droperidol, haloperidol, azitromicina, astemizol, eritromicina, Claritromicina, posaconazol, metadona, procainamida, hidroclorotiazida, sparfloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, cisaprida, indapamida, clorpromazina, estreptomycin, heparina. Pacientes con penicilamina, cloruro de amonio, ondansetrón, apomorfina, inhibidor de octreótido monoamino oxidasa, fludroprednisolona.

¡Gracias por su atención!