

# Consideraciones actuales sobre el uso de antimaláricos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 y su impacto

## *Current considerations of antimalarials in SARS-CoV-2 infection and its impact*

<sup>1</sup>Emilio Abuabara-Franco<sup>1</sup>, <sup>2</sup>José Bohórquez-Rivero<sup>2</sup>, <sup>3</sup>José Restom-Arrieta<sup>2</sup>,  
<sup>4</sup>José Sáenz-López<sup>2</sup>, <sup>5</sup>José Correa-Guerrero<sup>3</sup>, Carmen Mendoza-Paternina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>3</sup>Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

### Resumen

Aunque es evidente el compromiso de los sistemas respiratorio y digestivo en los pacientes infectados por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), también puede existir compromiso de otros sistemas importantes, como lo es el sistema renal. En este sentido, se hace imprescindible que el clínico no olvide que los pacientes renales muchas veces concomitan con enfermedades cardiovasculares, ya que en ambas patologías se torna sombrío el pronóstico de la enfermedad infectocontagiosa causada por este nuevo coronavirus. Aún no existen fármacos efectivos y aprobados para enfrentar este virus, pero se presume el posible efecto benéfico de los antimaláricos (hidroxicloroquina y cloroquina) y se espera que a través de las propiedades antivirales que exhiben estos fármacos se mejore el pronóstico y la mortalidad asociada a la enfermedad; al respecto se adelantan un número considerable de ensayos que escudriñan y discuten la viabilidad de este tratamiento. En el presente artículo se realiza una revisión narrativa de la evidencia científica disponible hasta el 15 de abril de 2020 en las bases de datos acerca del uso de este grupo de fármacos contra la COVID-19.

**Palabras clave:** Pandemias, Infecciones por Coronavirus, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Antivirales, Coronavirus (DeCS).

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.406>

### Abstract

Although compromise of the respiratory and digestive systems is evident in patients infected with the new coronavirus (SARS-CoV-2), there may also be compromise of other important systems, such as the renal system. In this sense, it is essential that the clinician does not forget that kidney patients often coexist with cardiovascular diseases, since in both pathologies the prognosis of the infectious contagious disease caused by this new coronavirus becomes bleak. There are still no effective and approved drugs to face this virus, but the possible beneficial effect of antimalarials (hydroxychloroquine and chloroquine) is presumed and it is expected that the prognosis and mortality associated with these drugs will improve through the antiviral properties that these drugs exhibit. the illness; In this regard, a considerable number of trials are being conducted that scrutinize and discuss the feasibility of this treatment. This article makes a narrative review of the scientific evidence available until April 15, 2020 in the databases about the use of this group of drugs against COVID-19.

**Keywords:** Pandemics, Coronavirus Infections, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Antiviral Agents, Coronavirus (MeSH).

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.406>

## Introducción

La nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) apareció en China a finales de 2019, se ha extendido a la mayoría de los países y registra una alta tasa de morbimortalidad.

Resumiendo de manera cronológica, el 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) notificó 27 casos (incluyendo 7 graves) de pacientes con neumonía de causa no filiada con inicio de síntomas el 8 de diciembre y que tenían en común la



**Citación:** Abuabara-Franco E, Bohórquez-Rivero J, Restom-Arrieta J, Sáenz-López J, Correa-Guerrero J, Mendoza-Paternina C. Consideraciones actuales sobre el uso de antimaláricos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 y su impacto. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl. 2):194-210 <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.406>

**Correspondencia:** José de Jesús Bohórquez Rivero, [josejbohorquez@gmail.com](mailto:josejbohorquez@gmail.com)

**Recibido:** 1.04.20 • **Aceptado:** 22.04.20 • **Publicado en línea:** 23.04.20

exposición a un mercado de animales silvestres de la misma ciudad; al parecer el sitio carecía de medidas sanitarias<sup>1,2</sup>. El 7 de enero de 2020, se identificó como agente etiológico del brote a un nuevo virus perteneciente a la familia *Coronaviridae* y denominado, temporalmente, nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta condición como una emergencia de salud pública de interés internacional y el día 11 de febrero le acuñó el nombre de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el virus lo denominó como SARS-CoV-2<sup>1,3</sup>. Dada su velocidad de propagación, el 11 de marzo esta misma institución declaró el brote por SARS-CoV-2 como pandemia<sup>4</sup>. Desde que se documentó el primer caso de neumonía atípica en diciembre de 2019 y hasta el 15 de abril de 2020, fecha en la que se escribió el presente artículo, en el mundo se habían reportado 2.073.395 casos, con 134.007 muertes, 508.861 recuperados y 1.430.526 activos, de los cuales 51.134 eran graves. En Colombia ya había 3.105 casos confirmados, 131 muertes y 452 pacientes recuperados<sup>5</sup>.

Hasta antes de la aparición del SARS-CoV-2 solo se conocían 6 tipos de coronavirus humanos. Sin embargo, un estudio realizado por Lu *et al.*<sup>6</sup> evaluó los genomas completos y parciales provenientes de 9 pacientes, dentro de los cuales 8 estaban implicados en el brote y habían visitado el mercado de Huanan, y evidenciaron que todas las muestras obtenidas fueron extremadamente similares, exhibiendo más del 99,98% de identidad de secuencia. Los autores también equipararon la secuencia del SARS-CoV-2 con la de otros virus por medio de una base de datos de secuencias genéticas y descubrieron que los más relacionados eran 2 virus de origen murciélago (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21). Las similitudes fueron inferiores al 90%, por lo cual se sugirió que existe la posibilidad de que haya otro reservorio animal que actúe como intermediario entre murciélagos y humanos<sup>6</sup>.

Se trata de un virus de ácido ribonucleico (ARN) que hace parte del subgénero *Sarbecovirus* del género *Betacoronavirus*, y su análisis filogenético reveló que está estrechamente relacionado con el virus causante del síndrome respiratorio agudo se-

vero (SARS) que apareció en 2002 y 2003 (similitud del 79%, aproximadamente) y con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) que apareció en 2012 (similitud del 50%, aproximadamente)<sup>1,6</sup>.

El SARS es una patología de extremo contagio y de predominio neumónico ocasionada por un coronavirus conocido comúnmente como SARS-CoV. Se considera que este es un virus de reservorio animal aún incierto, quizá murciélago, que se diseminó a otros animales y a los primeros humanos infectados. Pocos meses después, la enfermedad se propagó en más de dos docenas de países en Europa, Asia, Norteamérica y Suramérica, volviéndose la primera pandemia del siglo XXI. Según los datos de la OMS, 8.098 personas a nivel mundial se enfermaron de SARS durante el brote de 2003; de estos, 774 murieron. Por su parte, el MERS es una patología del aparato respiratorio ocasionada por el coronavirus MERS-CoV; este se reportó por primera vez en 2012 en Arabia Saudita y probablemente provenía de una fuente animal (camellos). Hasta el momento, se han reportado más de 2.000 casos<sup>2</sup>.

Aunque la expresión de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 sigue un patrón predominantemente respiratorio y causa síntomas como fiebre (84-92%) y tos seca (67.8%) y molestias gastrointestinales como náuseas o vómitos (5%) y diarrea (4-14%), en la actualidad se discute el impacto que puede tener esta enfermedad en los diferentes sistemas o aparatos vitales, incluyendo al sistema cardiovascular y renal, y se espera establecer la relación entre la presencia de comorbilidades en estos sistemas y un aumento del riesgo de infección<sup>2,7,8</sup>.

Algunos registros demuestran que la gravedad por COVID-19 está alrededor del 14% y que la letalidad puede llegar al 2.3%, lo cual varía de acuerdo al registro clínico y las condiciones en las que se desencadena la pandemia<sup>9</sup>.

En los últimos años se ha dado inicio a un movimiento de reposicionamiento de fármacos antiguos para combatir estos fuertes brotes y para la implementación de dicha estrategia es imprescindible utilizar medicamentos que evidencien ser inofensivos y cuya farmacocinética, dosis óptima, efectos

adversos, posología e interacciones farmacológicas estén bien dilucidados<sup>10,11</sup>.

En la actualidad, con la génesis del nuevo coronavirus, la reposición de medicamentos para su usufructo como tratamiento antiviral suscita gran interés; en este sentido, la presente revisión trae a colación un ejemplo claro de posible reposicionamiento de dos medicamentos, como lo son la cloroquina y la hidroxicloroquina<sup>11,12</sup>. La cloroquina es un antimalárico que se ha distribuido a nivel global durante más de 70 años y se puede decir que es uno de los medicamentos más recetados en el mundo y que hace parte de la lista estándar de medicamentos esenciales de la OMS. También es de bajo costo y tiene un perfil de seguridad clínica establecido<sup>11,13</sup>; asimismo, la hidroxicloroquina es otro antimalárico que posee características farmacológicas similares a la cloroquina, pero difiere de ella en su estructura química, esta diferencia permite que la hidroxicloroquina tenga un perfil de bioseguridad superior y una mejor tolerancia, por lo que se permite su uso a dosis mayores y por periodos más prolongados<sup>14</sup>. Esta revisión narrativa se realizó con el objetivo de conocer la plausibilidad biológica del uso de este tipo de medicamentos y la efectividad mostrada en los estudios publicados hasta el 15 de abril de 2020.

## Infección por SARS-CoV-2 y sistema cardiovascular

Se conoce que la presencia de enfermedad cardiovascular en la infección por otros tipos de coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV, específicamente, presentaba una prevalencia considerable: 8% para enfermedad cardiovascular y 11% para diabetes mellitus, las cuales aumentaban el riesgo de muerte de manera exponencial<sup>7</sup>. Contemplando la idea de que el SARS-CoV-2 tiene algunas similitudes con dichos antecesores, en una cohorte de 138 pacientes con COVID-19 hospitalizados se demostró la alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares como hipertensión arterial (31%), diabetes mellitus (10%) y enfermedad cardiovascular (15%), sobre todo en los que presentan patología severa<sup>2,7</sup>. Gallego *et al.*<sup>8</sup> afirman que el síndrome de respuesta inflamatoria severa causado por dicha in-

fección, los trastornos del sistema inmune, entre otros factores, también repercuten en el sistema cardiovascular, pero el mecanismo por el cual se relaciona con este sistema no está del todo claro, aunque se especula que el SARS-CoV-2 utiliza los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) para invadir a la célula del huésped, lo que puede sugerir que todos los tejidos donde se expresa el receptor ACE-2 constituyen los órganos blanco debido a que estos tienen un impacto mayor durante el curso de la enfermedad. Los órganos donde puede que se expresen estos receptores son: tejido pulmonar, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular y sistemas renal y vascular periférico<sup>2,7,8</sup>. Al respecto, existen informes de china donde se presume que el SARS-CoV-2 produce lesión miocárdica, demostrada por la elevación de biomarcadores, en donde más del 25% de los pacientes hospitalizados presentó injuria miocárdica<sup>7,8</sup>.

Se cree que los pacientes que toman antihipertensivos de tipo IECA y/o ARA-II sobreexpresan mayoritariamente el receptor ACE-2 por lo tanto los vuelve susceptibles para ser infectados por SARS-CoV-2. No obstante, otra hipótesis señala que estos fármacos podrían ser beneficiosos para los pacientes afectados con COVID-19, pero sus argumentos no están del todo claros. En la sección “respuesta rápida al brote del nuevo coronavirus emergente” del *British Medical Journal*, a inicios de febrero de 2020 los doctores Phadke y Saunik propusieron el uso de ARA-II para combatir esta afección, sugerencias tentativas que se derivan de la observación de que el SARS-CoV-2 podría utilizar tanto a la ACE-2 como a su receptor para ingresar al organismo<sup>2,7,15</sup>. Sin embargo, la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, así como las sociedades de otros países, indican que aún no hay la suficiente evidencia clínica ni científica y no se recomienda ni la prescripción ni la suspensión de estos medicamentos en la infección por SARS-CoV-2<sup>8,15</sup>.

## Infección por SARS-CoV-2 y sistema renal

Varios estudios han evidenciado el compromiso renal en los brotes por SARS-CoV y MERS-CoV. Las infecciones por ambos virus tenían en común la

génesis de insuficiencia renal aguda (IRA), la cual se atribuía a causas prerrenales y renales en el marco de la falla multiorgánica con sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias<sup>2</sup>. De igual forma, se equiparó la IRA en la infección por estos 2 virus y se encontró con mayor frecuencia en la infección por MERS-CoV, en la cual también se instauró con mayor celeridad (tiempo medio de 11 vs. 20 días). En este sentido, se presume que el riñón también puede constituir un órgano blanco o un sitio de replicación primaria para dichos virus<sup>2</sup>.

El SARS-CoV-2 goza de similitud con los dos virus antes mencionados, por lo que al conocer la participación y los antecedentes de estos en procesos patológicos renales se ha investigado la presencia de alteraciones renales en los pacientes con COVID-19. A pesar de tener información limitada, las publicaciones realizadas hasta la fecha permiten entrar en contexto: Huang *et al.*<sup>16</sup> realizaron un estudio prospectivo en 41 pacientes infectados por SARS-CoV-2 y reportaron IRA en el 7% de los casos; esta cifra fue aún mayor (hasta 31%) en los pacientes críticamente enfermos que requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Li *et al.*<sup>17</sup> realizaron un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que incluyó 193 pacientes y encontraron que al ingreso una fracción notable de pacientes tenían signos de disfunción renal —proteinuria (59%), hematuria (44%), niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (14%) y niveles elevados de creatinina plasmática (10%)— y que los niveles plasmáticos de creatinina se incrementaron en 11 de 59 pacientes con infección por SARS-CoV-2, lo que posiblemente sugiere el detrimento de la función renal al progresar la patología; de igual forma, estos autores sugirieron que los pacientes con COVID-19 que desarrollaron IRA tenían un riesgo de mortalidad 5.3 veces mayor que aquellos sin IRA<sup>17</sup>. Finalmente, Cheng *et al.*<sup>18</sup> evaluaron la prevalencia y el impacto del análisis de orina anormal y la disfunción renal en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, y concluyeron que la prevalencia de insuficiencia renal (hematuria, proteinuria y disfunción renal) en pacientes hospitalizados con COVID-19 fue bastante elevada y que posterior al ajuste de los factores de confusión, los indicadores de insuficiencia renal se asociaron con un mayor riesgo de muerte en el hospital<sup>18</sup>.

Todas las investigaciones realizadas hasta la fecha tienen un punto en común, y es la noción de que la injuria renal es un hallazgo usual en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 y que a lo mejor puede ser una de las principales causas de gravedad de la COVID-19, lo que contribuye a la falla de órganos y mortalidad<sup>2</sup>. La insuficiencia renal secundaria a la infección por SARS-CoV-2 podría ser ocasionada porque el virus ingresa en las células por medio del receptor de la ACE-2<sup>2</sup>.

Una vez publicado el estudio de Hoffmann *et al.*<sup>19</sup>, que informó que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 utilizaban unos receptores en común para la entrada a las células del huésped —el de la ACE-2 y la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2), la cual puede activar la proteína espiculada (S) del SARS-CoV-2 para la fusión de membranas—; Deng, *et al.*<sup>20</sup> investigaron mediante tecnología de precisión y utilizando secuenciación de ARN de célula única si el receptor de la ACE-2 y la TMPRSS2 se expresaban en las células renales y evidenciaron que los receptores de la ACE2 y la TMPRSS2 se expresaron altamente en el riñón humano, lo que señala que este es un probable órgano blanco del SARS-CoV-2. Estos hallazgos señalan que existe, de manera imperiosa, la necesidad de hallar fármacos que actúen contra las proteínas virales y los receptores presuntamente implicados, ya que podrían ser parte del arsenal terapéutico para evitar o aminorar el daño renal en estos pacientes<sup>20</sup>.

De igual forma, aún es necesario esclarecer si la IRA por SARS-CoV-2 es secundaria a un efecto citopático incitado por el coronavirus o por la respuesta inflamatoria sistémica severa inducida. Al respecto, Xu *et al.*, citados por de Francismo & Perez-Canga<sup>2</sup>, encontraron que los podocitos y las células del túbulo proximal eran posibles células blanco para el SARS-CoV-2, lo que sustentaría la idea de que la IRA pudiera ser ocasionada por efecto citopático viral<sup>2</sup>.

Dado este panorama, la monitorización renal en casos de COVID-19 es muy significativa y los pacientes se benefician de intervenciones tempranas, incluidas las terapias continuas de reemplazo renal, que deben ser implementadas cuanto antes con el fin de proteger la función renal en pacientes que

muestran signos de injuria renal como la proteinuria y el incremento de los azoados<sup>2,20</sup>.

## Cloroquina e hidroxiclороquina

### Historia

La génesis de la cloroquina, alguna vez llamada en Europa «el medicamento milagroso», fue un avance de dimensiones colosales para el gremio médico y el mundo entero en términos de disminución de mortalidad por enfermedades como la malaria, pero para comprender este hecho es necesario indagar en los anales de la investigación y conocer los orígenes de este gran medicamento:

En el siglo XVII, los indígenas suramericanos extraían la corteza de árboles de cinchona para combatir escalofríos y fiebre; dicho árbol fue llamado así en honor a la leyenda que relata la cura «milagrosa» con polvo de quinina de la esposa del conde de Chinchón, virrey de Perú, de una enfermedad antes llamada fiebre terciana y que hoy se conoce como malaria. En el año 1633 este polvo, extraído de la corteza de los cinchonas en Perú fue introducido a la medicina occidental para ser usado contra dicha patología, descubriendo muchos años después que las quininas bolivianas tenían un mayor contenido de este principio activo, el cual fue aislado en 1820 por J.B. Caventou y J. Pelletier y se reconoció como quinina<sup>21,22</sup>.

La quinina ocasionaba ciertos efectos tóxicos, por lo que se propuso disminuir dicha toxicidad mante-

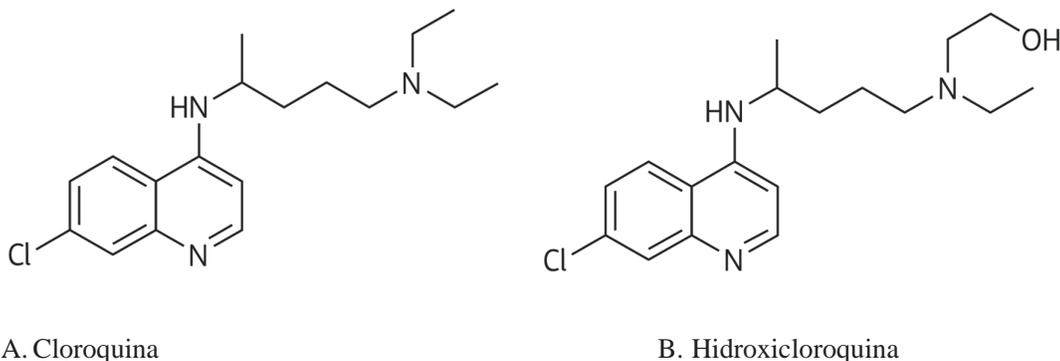
niendo algunas propiedades químicas y en 1934 los laboratorios de *Bayer* en Alemania sintetizaron un análogo sintético conocido hoy en día como cloroquina<sup>23,24</sup>. Por ser inicialmente tóxica, su uso se inició solo hasta 1946, pero desde entonces se ha utilizado para el tratamiento de la malaria y se ha evaluado su utilidad en otras patologías; en la actualidad está incluida en la lista de medicamentos esenciales de la OMS<sup>13,22</sup>.

### Estructura

La cloroquina, es una forma de amina acidotrópica de la quinina que pertenece a la misma familia molecular que la hidroxiclороquina (4-aminoquinolina), gozando de un efecto similar. Sin embargo, en calidad bioquímica y farmacocinética, la hidroxiclороquina es una aminoquinolina menos tóxica, lo que permite su uso a una dosis mayor y por lapsos un poco más prolongados gracias a su excelente tolerancia. Como diferencia molecular, la hidroxiclороquina tiene un grupo hidroxilo al final de la cadena lateral (N-hidroxi-etilo) (*Figura 1*), lo que aumenta su solubilidad y le confiere una rápida absorción por el sistema digestivo<sup>14,24</sup>.

### Usos

A través de la historia se ha establecido que tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina, además de ser fármacos antimaláricos excepcionales, tienen propiedades inmunomoduladoras, lo que los hace candidatos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes<sup>24,25</sup>, por ejemplo, la hidroxiclороquina



**Figura 1.** Diferencias en la estructura química de la cloroquina y la hidroxiclороquina. Fuente: Elaboración con base en Zhod *et al.*<sup>25</sup>.

se ha utilizado en dosis altas para tratar enfermedades como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, entre otras<sup>11,26</sup>.

La capacidad antiviral de ambos medicamentos ha sido bastante estudiada: esta capacidad se descubrió a mediados del siglo XX, probando así que son capaces de interrumpir el crecimiento viral<sup>11,26</sup>, además, numerosas investigaciones demuestran que pueden tener un efecto antiviral de amplio espectro actuando a través de posibles mecanismos<sup>14</sup>.

A raíz de la pandemia que actualmente azota a la sociedad y con base en sus antecedentes<sup>24</sup>, se optó por investigar la utilidad de la cloroquina y la hidroxiclороquina en el tratamiento para infección por SARS-CoV-2. Aunque en diversas publicaciones se afirma la superioridad de la hidroxiclороquina en la inhibición de la replicación viral en comparación con la cloroquina, recientemente se demostró la inhibición *in vitro* del SARS-CoV-2 por parte de las dos<sup>10,27,28</sup>.

Dentro de los posibles beneficios que puede traer la implementación de estos fármacos en el tratamiento de la COVID-19 se encuentran disminución más rápida de la fiebre, mejoría en imágenes tomadas por tomografía computarizada y disminución de la estancia hospitalaria, mejorando así la neumonía causada por la COVID-19 y las complicaciones derivadas de esta, esto sin obviar los riesgos que la implementación de medicamentos representa y que, afortunadamente, son poco frecuentes bajo vigilancia estricta<sup>12, 24</sup>.

## Posible mecanismo de acción de los antimaláricos en la infección por SARS-CoV-2

### Propiedades antivirales de la cloroquina

Desde finales de la década de 1960 se ha descrito el potencial antiviral *in vitro* de la cloroquina y su capacidad para inhibir el crecimiento de muchos virus en cultivos celulares, incluido el coronavirus del SARS<sup>26</sup>. En este sentido, la cloroquina *in vitro* se exhibe como un agente biológicamente activo efi-

caz y versátil que presume actividad antiviral contra múltiples virus de ARN como el poliovirus, el virus de la rabia, el VIH, los virus de la hepatitis A y C, los virus de la influenza A, B y A H5N1, el virus del dengue, el virus del Chikungunya, el enterovirus EV-A71, el virus del Zika, el virus Lassa, los virus Hendra y Nipah, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y el virus del Ébola, así como varios virus de ADN como el de la hepatitis B y el del herpes simple<sup>24</sup>.

Con respecto a los coronavirus, los potenciales beneficios terapéuticos de la cloroquina se informaron de manera notable para el SARS-CoV (Keyaerts *et al.*<sup>29</sup> 2004), también se notificó que inhibe *in vitro* la replicación de HCoV-229E en cultivos de células epiteliales de pulmón<sup>24</sup>. Los experimentos *in vitro* también mostraron un fuerte efecto antiviral de la cloroquina en el coronavirus recombinante HCoV-O43 (Keyaerts *et al.*<sup>30</sup> 2009), y que esta es bioactiva contra el MERS-CoV; no obstante, esta última observación sigue siendo controvertida<sup>24</sup>.

### Mecanismo de acción de la cloroquina

La cloroquina es una base débil, lo que le permite ser capturada en los orgánulos de bajo pH e interferir con su acidificación. En los parásitos del género *Plasmodium*, responsables de la malaria, la cloroquina se acumula en vacuolas donde se cree que previene la desintoxicación dependiente del pH del grupo *hemo*, que se produce posterior al consumo de hemoglobina para obtener aminoácidos libres por parte del parásito. Este efecto de secuestro también es evidente en las células de los mamíferos en las que el tratamiento con este medicamento conlleva a un incremento del pH lisosomal<sup>31</sup>.

El mecanismo por el cual la cloroquina ejerce su efecto inmunomodulador es intrincado; sin embargo, se acepta que ejerce el control del proceso de autoinmunidad a través de varias rutas o vías, dentro de las que se destaca su capacidad por interferir con la presentación de antígenos, impedir la respuesta de linfocitos T mediada por antígenos, aminorar la producción de mediadores de inflamación y bloquear la acción de los receptores de tipo Toll<sup>32</sup>. La cloroquina reprime la expresión del ácido ribonucleico

mensajero (ARNm) de interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) en las células THP-1 y disminuye la liberación de IL-1 $\beta$ . La reducción inducida por cloroquina de las citocinas IL-1 e IL-6 también se ha informado en monocitos y macrófagos<sup>33</sup>.

Devaux *et al.*<sup>24</sup> indican que la cloroquina impide la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) por parte de las células del sistema inmune; esto puede ser producto de diferentes mecanismos como la interrupción del metabolismo celular del hierro, la inhibición de la conversión de pro-TNF $\alpha$  en moléculas de TNF $\alpha$  maduras solubles y/o el bloqueo de la expresión de ARNm de TNF- $\alpha$ <sup>24</sup>. Las conjeturas sobre los efectos antivirales inducidos por cloroquina incluyen la inhibición de la fusión y replicación del virus, lo que depende del pH, de la inhibición de la glicoproteína de envoltura viral y de la glicosilación del receptor del huésped. De igual forma, también puede inhibir el ensamblaje del virión actuando en estructuras endoplasmáticas similares al compartimiento intermedio del aparato de Golgi, la replicación de ácido nucleico, el tráfico y liberación de partículas virales y otros procesos<sup>27,31</sup>.

Algo que ha suscitado cierta atención es que se ha evidenciado que la cloroquina se desenvuelve como un inhibidor de amplio espectro de la endocitosis de nanopartículas mediada por macrófagos residentes. En consecuencia, la cloroquina reduce la acumulación de nanopartículas sintéticas de varios tamaños (14-2.600 nm) y formas (esféricas y discoides) en líneas celulares y en el sistema mononuclear fagocítico de ratones en respuesta a dosis clínicamente relevantes<sup>31</sup>.

Por otro lado, ensayos mecánicos manifiestan que la cloroquina reduce la producción de la proteína de ensamblaje clatrina de unión de fosfatidilinositol (PICALM), controlando así la tasa de endocitosis<sup>31</sup>. Al equipararla con la clorpromazina, un conocido inhibidor de la endocitosis mediada por clatrina, la cloroquina resulta más eficaz en la prevención de la captación de nanopartículas en macrófagos, lo que sugiere que puede estar jugando un papel fundamental en mecanismos adicionales que abarcan más allá de la supresión de la internalización<sup>31</sup>.

## Posible efecto antiviral de la cloroquina contra el SARS-CoV-2

A pesar de que estudios anteriores han puesto en evidencia la actividad terapéutica de la cloroquina contra los virus, incluidos varios coronavirus como el SARS-CoV, los mecanismos de acción no han sido completamente dilucidados y siguen siendo especulativos, lo cual ha generado cierta controversia en los investigadores dedicados a esta área y en todo el gremio médico que se encuentra expectante ante la actual situación<sup>34</sup>. Los mecanismos precisos por los cuales la cloroquina procede a atenuar la infección por SARS-CoV-2 juegan un papel importante, ya que conocer esta información podría ser provechoso en la identificación de nuevos candidatos profilácticos y terapéuticos para la infección por SARS-CoV-2<sup>24,27,31</sup>.

Los hallazgos de estudios previos sugieren que los antimaláricos en cuestión contribuyen a la inhibición del coronavirus a través de ciertas características que resultan interesantes, por ejemplo, se presume que una explicación para el deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-CoV-2 viene dada por el síndrome de liberación de citoquinas o «tormenta de citoquinas», que no es más que un incremento en la producción de células inmunitarias y citoquinas proinflamatorias que conducen a falla multiorgánica y daño fatal al parénquima pulmonar, digestivo, renal y cardíaco, y conocidas las bondades inmunomoduladoras que exhibe la cloroquina, es posible que le confieran cierta capacidad para evitar o aminorar el exceso de citoquinas; es decir, podría atenuar la progresión de la enfermedad de leve a grave<sup>25</sup>.

De igual forma, el SARS-CoV-2 comparte ciertas similitudes con las nanopartículas sintéticas antes mencionadas, ya que este se ubica en la misma categoría de tamaño (60-140 nm) y forma (esférica). Por lo cual, es muy probable que uno de los mecanismos responsables de los potenciales efectos de la cloroquina contra el SARS-CoV-2 sea un marcado descenso en el potencial de las células para realizar endocitosis de nanopartículas mediada por clatrina debido a la eliminación de la PICALM<sup>31</sup>.

## Correlación de los posibles efectos que ejerce la cloroquina en el ciclo de replicación del SARS-CoV-2

Como otros coronavirus humanos, el SARS-CoV-2 posee tres proteínas de superficie imprescindibles para el ingreso de viriones infecciosos en las células del hospedador: la espiculada (S), la de la membrana (M) y la de la envoltura (E). Además, los viriones cuentan con la nucleocápside (N), que recubre al ARN genómico viral, y poseen nsp3, que representan un componente fundamental para el complejo replicasa<sup>24</sup>. Un gran número de betacoronavirus utilizan hemaglutinina-esterasas pertenecientes a una familia de glicoproteínas de la envoltura viral para mediar su unión a los ácidos siálicos, los cuales, sencillamente, son monosacáridos ácidos que se encuentran en el extremo de las cadenas de azúcar presentes en las proteínas transmembranales de las células y juegan un papel primordial en el reconocimiento de los ligandos<sup>23,24</sup>.

Se presume que la cloroquina inhibe la quinona-reductasa-2, una vecina estructural de las UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasas que están involucradas en la biosíntesis de los ácidos siálicos, por lo que podría impedir una etapa previa al comienzo del ciclo viral al interferir con las partículas virales que se adhieren a su receptor en la superficie celular<sup>24</sup>.

Se conoce que otros tipos de coronavirus ingresan en las células del objetivo por medio de un proceso de endocitosis mediada por el receptor ACE-2, que se expresa altamente en los tejidos antes mencionados, aunque también se ha informado fusión directa con la membrana plasmática, hay indicios de que el SARS-CoV-2 podría utilizar mecanismos relacionados y mediados por la unión directa a la ACE-2<sup>24,31</sup>. De igual manera, se presume que la unión al receptor ACE-2 ocasiona un cambio conformacional en la proteína S del virus que le permite ser escindida por la proteasa TMPRSS2. En este sentido, la liberación de los fragmentos de la proteína S son depositados en el sobrenadante celular, inhibiendo así los anticuerpos neutralizantes producidos en respuesta al virus<sup>24</sup>. La glicosilación terminal deteriorada del receptor ACE-2 a causa de la cloroquina puede disminuir su afinidad de unión con la proteína S del SARS-CoV-2 y bloquear la fusión del virus con la célula huésped<sup>25</sup>.

Luego, el virus se transporta en la célula a través de endosomas precoces y tardíos en donde la proteasa cathepsina L del huésped escinde aún más la proteína S a un pH bajo, lo que lleva a la fusión de la envoltura viral y la membrana fosfolipídica de los endosomas y resulta en la liberación del genoma viral en el citoplasma celular<sup>24</sup>. Es probable que la inhibición de la acidificación endosómica provocada por la cloroquina altere este evento de fusión y estante que el virus en los endosomas, las vesículas de Golgi y los lisosomas<sup>31</sup>. Es decir, una vez la cloroquina entra en la célula crea un ambiente alcalino en dichos orgánulos de modo que el proceso de fusión se interrumpe, ya que sin el pH necesario los endosomas y los lisosomas se vuelven incapaces de ejercer su función; en ese orden de ideas, la cloroquina interfiere con el tráfico endolítico general bloqueando la replicación y la infección por el coronavirus<sup>25,31</sup>. De igual forma cabe mencionar que también puede anular la actividad lisosomal en las células presentadoras de antígenos, incluyendo células dendríticas plasmacitoides y células B, con lo cual se impide la presentación de antígenos por parte de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II a las células T y se reduce la activación, maduración y expresión de células T y de las citoquinas producidas por células T y células B (IL-1, IL-6 y TNF)<sup>31</sup>.

Posteriormente se da inicio a la replicación y el ARN genómico viral de cadena positiva se transcribe en una cadena de ARN negativa que se emplea como molde para la síntesis de ARNm viral. Las células infectadas contienen entre 10 y 100 veces más hebras positivas que negativas y la maquinaria ribosómica de las células infectadas se desvía a favor del virus. Después de la replicación, las proteínas E se translocan y se adhieren al retículo endoplasmático para luego dirigirse al aparato Golgi. Durante la etapa de gemación, el ARN genómico del virus se adentra en la nucleocápside y luego se añaden proteínas E para formar los viriones maduros<sup>23</sup>. Es posible que la cloroquina anule la interacción entre el ADN citosólico y el sensor de ácido nucleico GMP-AMP cíclico sintasa<sup>25</sup> y que por medio de la inactivación de proteína quinasa activada por mitógeno celular (MAP2K) también inhiba la replicación del virus<sup>31</sup>.

En el aparato de Golgi se ubica la proteína M, la cual juega un papel crucial durante el ensamblaje viral al interactuar con las otras proteínas del virus. Posterior al proceso de ensamblaje, las partículas virales recién formadas se transportan a la superficie celular por medio de vesículas y se liberan por exocitosis; se presume que la cloroquina ejerce una posible acción en este paso del ciclo de replicación y que podría afectar la maduración de la proteína M e interferir con el ensamblaje y la formación de viriones<sup>24,31</sup>.

## Seguridad y efectos adversos de los antimaláricos

Como se mencionó, la cloroquina y la hidroxicloroquina pertenecen a la misma familia molecular, comparten una farmacocinética similar y tienen una rápida absorción gastrointestinal y un perfil de seguridad aceptable. Una ventaja que comparten es que no ocasionan riesgo de complicaciones de tipo infeccioso, a diferencia de los medicamentos inmunosupresores como el metotrexate y la leflunomida. No obstante, dadas sus estructuras la hidroxicloroquina tiene mayor solubilidad y una menor acumulación en tejidos que la cloroquina. Cabe mencionar que la elección en algunos casos depende de la disponibilidad, los recursos locales y los estándares del sistema de salud de cada país, lo que hace que en ocasiones se prefiera el uso de la cloroquina por su mejor accesibilidad y mayor disponibilidad en el mercado<sup>24,25,35</sup>.

La dosis máxima tolerable de la cloroquina y la hidroxicloroquina son 500 mg y 1200 mg, respectivamente; sabiendo esto, la hidroxicloroquina tiene un perfil más seguro, puede utilizarse a dosis más elevadas, causa menos efectos secundarios y alcanza un efecto antiviral de mayor impacto<sup>10,25</sup>.

La retinopatía con afectación macular es un efecto secundario limitante de dosis: se estima que es causada por una dosis diaria de hidroxicloroquina de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal o 5.0 mg/kg del peso corporal real<sup>14,25,36</sup>. Lo que es ventajoso con la hidroxicloroquina es que puede usarse a dosis altas durante largos períodos con muy buena tolerancia, además es menos tóxica a nivel ocular<sup>14</sup>. Sin embar-

go, se estima que la exposición a este fármaco por más de 5 años contribuye al desarrollo de retinopatía<sup>25</sup>.

El riesgo de retinopatía se define como la aparición de cambios característicos a nivel de la retina, tales como adelgazamiento circunscrito de la capa fotorreceptora parafoveal e interrupciones focales de la línea de estructura del segmento externo, efectos visualizados en la tomografía de coherencia óptica y en el campo visual automatizado. Igualmente, se puede observar una disminución <1% en los primeros 5 años de terapia, <2% en los primeros 10 años de terapia y de hasta 10-20% después de 20 años de terapia; el riesgo de deterioro dentro de un año después del diagnóstico y la suspensión del medicamento es <1% en los primeros 10 años y de alrededor del 4% después de 20 años<sup>37</sup>. Por lo anterior, se recomienda realizar un examen ocular que incluya fondo de ojo en los primeros 6 meses de terapia si el paciente presenta factores de riesgo para retinopatía inducida por antimaláricos (primera dosis de hidroxicloroquina > 5 mg/kg/día, disfunción renal con una tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min, acompañamiento de la terapia con tamoxifeno, maculopatía antes del inicio de la terapia y administración previa de cloroquina)<sup>38</sup>. De igual forma, se deberá realizar fundoscopia anualmente en pacientes sin factores de riesgo a partir de los 5 años de ingesta continua para evitar la pérdida funcional de la retina. En este punto es importante resaltar que estos cambios raramente llevan a la ceguera, pero los daños causados son irreversibles<sup>25,38</sup>.

La cloroquina o hidroxicloroquina sola o en combinación con azitromicina pueden causar cambios electrocardiográficos severos como prolongación del intervalo QT. Los antimaláricos no se deben administrar al mismo tiempo que otros medicamentos arritmogénicos como quinolonas, ondansetrón, antidepresivos y antipsicóticos<sup>13,14,39</sup>. Dado este panorama, se deben evaluar los factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT asociada a fármacos según lo propuesto por el American College of Cardiology considerando la monitorización continua según dichos factores y evaluando el riesgo-beneficio de su utilización<sup>39</sup>.

Las miopatías también hacen parte de los efectos secundarios de estos fármacos y se dan debido a los

depósitos de fosfolípidos en el tejido muscular que causan hipertrofia del miocardio con trastornos de conducción y signos de insuficiencia cardíaca. Por tanto, se deben usar biomarcadores cardíacos en suero como el péptido natriurético cerebral, la creatina quinasa, las troponinas y la lactato deshidrogenasa como pruebas de detección de posibles trastornos de la conducción o cardiomiopatías, además se deben complementar con un electrocardiograma y estudios imagenológicos<sup>36</sup>.

En casos aislados, algunos pacientes desarrollan deterioro progresivo de la función renal después de varios años de tratamiento con antimaláricos, lo que puede ser reversible siempre y cuando se suspenda la terapia. Se recomienda que el ajuste de la dosis de hidroxiquina se realice solo a una TFG <30 mL/min con una dosis máxima de 3 mg/kg<sup>36</sup>.

La hidroxiquina interactúa disminuyendo los efectos de la neostigmina o la piridostigmina, por lo que el tratamiento con este fármaco para pacientes que padecen crisis cerebrales o miastenia debe evaluarse con un neurólogo<sup>36</sup>. No obstante, esta podría ser considerada como el plan terapéutico contra la COVID-19 en el embarazo, pues debido a su perfil de bioseguridad se recomienda actualmente en pacientes embarazadas con una enfermedad autoinmune existente, ya que evita el desarrollo de bloqueos cardíacos congénitos debido a su efecto inhibidor del interferón de tipo I<sup>36,40</sup>.

Se deben tener en cuenta los potenciales riesgos mencionados, pues aunque dichos efectos adversos son poco comunes, la evidencia aún es muy débil y propensa a cambiar. Por tanto, se hace imprescindible que el personal asociado a los cuidados de la salud cuente con el conocimiento de dichos efectos si se piensan administrar estos fármacos antes de la publicación de los resultados de los ensayos clínicos<sup>41,42</sup>.

## Indicaciones de antimaláricos en la actualidad

El uso de cloroquina e hidroxiquina ha estado implícito en el actuar médico desde hace varias décadas, donde además del uso en patologías infecciosas se inició una incursión vertiginosa en el ámbito de la reumatología<sup>43</sup>. Es decir, debido a su amplia gama

de efectos a nivel molecular, estos medicamentos son requeridos en diversas patologías. Cabe resaltar que su uso *off-label* puede representar grandes complicaciones si no se realiza la correcta selección de pacientes, por lo que es imprescindible tener en cuenta el correcto uso e indicación de ambos fármacos.

La hidroxiquina varía en sus indicaciones según la organización reguladora en cada región: la Food and Drug Administration considera este fármaco como tratamiento de primera línea en infecciones causadas por *Plasmodium falciparum* y como parte de un régimen combinado en aquellas infecciones por *Plasmodium vivax* u *ovale*, lo que concuerda con lo emitido por el Centers for Disease Control and Prevention en 2019<sup>44</sup> y la OMS en 2015<sup>45</sup>. Además, está indicada como monoterapia en pacientes con artritis reumatoide y leve compromiso de la enfermedad o en ausencia de factores de mal pronóstico según lo planteado en las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo del 2014<sup>46</sup>; a lo anterior se le adiciona el uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, ya sea en monoterapia o como fármaco asociado en diferentes regímenes<sup>47</sup>. En cuanto a su uso *off-label*, se encuentra que para síndrome de Sjogren se considera como tratamiento primario; al respecto, múltiples ensayos han evidenciado su utilidad: Kruize *et al.*<sup>48</sup> registraron mejora de la hiperglobulinemia y ligeros cambios en la VSG e IgM en 19 pacientes a los que se le hizo seguimiento durante dos años; Carsons *et al.*<sup>49</sup> mencionan que debe ser considerada como tratamiento de primera línea para el dolor músculo esquelético y la fatiga asociada al síndrome de Sjogren, y Miller<sup>50</sup> registró que dosis de 200-400 mg/día son efectivas en la dermatomiositis.

En Colombia, el ente regulador mantiene la indicación de estos fármacos según las indicaciones establecidas en Norteamérica, y tanto la cloroquina como la hidroxiquina cuentan con registro sanitario durante al menos 3 años más para la mayoría de las presentaciones.

## Nuevos ensayos acerca del efecto antiviral de los antimaláricos en la infección por SARS-CoV-2

Como se mencionó, el uso de estos medicamentos se ha propuesto para tratar otras infecciones virales agudas; sin embargo, no se ha visto un resultado

idóneo en todos los ensayos clínicos<sup>51-53</sup>, por ejemplo, estudios *in vitro* recientes sugieren que los antimaláricos inhiben la replicación del SARS CoV-2<sup>23,34</sup>.

En cultivo de células Vero E6 se realizaron pruebas y para alcanzar el objetivo se utilizaron concentraciones efectivas al 50% y 90%, es decir, 1.13 µM y 6.90 Mm de cloroquina, respectivamente, con lo cual se evidenció el potencial antiviral cuando se adicionó el fármaco antes o después de la infección viral de las células; en otras palabras, se encontró que su potencial inmunomodulador es capaz de potenciar sinérgicamente su efecto antiviral *in vivo*<sup>35</sup>. De igual forma, los primeros ensayos clínicos *in vivo* realizados por investigadores chinos sugieren mejoría en la evolución de la enfermedad y una menor estancia hospitalaria mediante el uso de cloroquina<sup>12,13,35</sup>.

500 mg de cloroquina equivalen a una concentración sérica del fármaco de 6.90 uM, dato extrapolado de la artritis reumatoide<sup>54</sup>, razón por la cual es necesario duplicar la dosis a 500 mg cada 12 horas para logra una mayor concentración efectiva del fármaco y así poder inhibir la replicación viral en un mayor porcentaje<sup>10,12</sup>. La proyección del régimen de dosificación de antimaláricos para ejercer su potencial antiviral se registra en la [Tabla 1](#).

Gautret *et al.*<sup>10</sup> desarrollaron un ensayo clínico no aleatorizado-abierto que incluyó 36 pacientes (todos con PCR-Rt positiva para SARS-CoV-2) que presentaban manifestaciones clínicas de infección respiratoria alta y baja sin criterios de gravedad y demostraron que el uso de hidroxiclороquina a dosis de 200 mg/8 horas vía oral horas durante 10 días

tuvo una eficacia en disminuir la replicación viral en un 70% al sexto día versus el placebo, con el que logró una disminución del 12.5% (p<0.001); en este estudio se excluyeron los pacientes con antecedente de alergia al fármaco con otra contraindicación (prolongación del QT, retinopatía o deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y las mujeres en embarazo o lactancia materna. Otro punto importante registrado por Gautret *et al.*<sup>10</sup> fue que la combinación de hidroxiclороquina 200 mg/8 horas durante 10 días más azitromicina 500 mg el primer día y luego 250 mg del segundo al quinto día tuvo una tasa de curación virológica del 100% del tercer al sexto día en la mayoría de los pacientes, en comparación con el 57.1% en pacientes tratados con hidroxiclороquina solamente, y el 12.5% en el grupo control (p<0.001), lo que sugiere un efecto sinérgico de la combinación de estos dos fármacos; sin embargo, este ensayo presentó limitaciones, pues tiene un tamaño muestral pequeño y seguimientos a muy corto plazo, además solo evaluaron la eficacia virológica<sup>10</sup>.

En otro estudio con diseño observacional y una cohorte de 80 pacientes con COVID-19, Gautret *et al.*<sup>55</sup> evaluaron el efecto clínico y microbiológico de la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina con seguimiento durante un período de al menos 6 días y evidenciaron que todos los pacientes mejoraron clínicamente, a excepción de 2 de ellos que tenían edades de 86 y 74 años; el primero falleció y el segundo fue internado en UCI. Los cultivos virales de las muestras respiratorias fueron negativos en el 97,5% de los pacientes hacia el día 5, por lo que pudieron ser dados de alta rápidamente (duración media de estancia hospitalaria de 5 días)<sup>55</sup>.

Por otra parte, en una reciente revisión sistemática, Cortegiani *et al.*<sup>13</sup> no encontraron ensayos clínicos que evaluaran la eficacia y seguridad de los antimaláricos, pero encontraron que hoy por hoy en China hay en curso 23 investigaciones de este tipo, algunas en fase de reclutamiento y/o aprobación, de carácter multicéntrico y de un solo centro, cuyo objetivo se enfoca en evaluar la eficacia clínica y virológica, la seguridad y la mortalidad de los antimaláricos en pacientes con infección por SARS-CoV-2<sup>13</sup>. En la [Tabla 2](#) se exponen principales ensayos clínicos en curso, por lo que por ahora el uso de estos fármacos continúa siendo una recomendación “*off label*” basada en la medicina traslacional.

**Tabla 1.** Equivalencia de dosis y régimen de los antimaláricos.

Antimalárico	Régimen de dosificación
Cloroquina fosfato	Día 1-10: 500 mg cada 12 horas
Hidroxiclороquina	Día 1: 600 mg cada 12 horas
	Día 2-10: 400 mg cada 24 horas
Hidroxiclороquina	Día 1: 400 mg cada 12 horas
	Día 2-10: 200 mg cada 12 horas
Hidroxiclороquina	Día 1: 400 mg cada 12 horas
	Día 2-5: 200 mg cada 12 horas
Hidroxiclороquina	Día 1-10: 200 mg cada 8 horas.

Fuente: elaboración con base en Yao *et al.*<sup>27</sup>.

**Tabla 2.** Características de los ensayos clínicos aleatorizados que actualmente evalúan el perfil de eficacia y seguridad de la cloroquina en pacientes con COVID-19.

ID	Estado	Tipo de estudio	Población	Grupo de intervención	Grupo de comparación	Resultado
<b>ChiCTR 2000029868</b>	En curso	Multi-céntrico	Neumonía por COVID-19 n=200	Hidroxicloroquina sulfato	Tratamiento estándar	Aclaramiento viral
<b>ChiCTR 2000029761</b>	En curso	Multi-céntrico	Neumonía por COVID-19 n=240	Hidroxicloroquina: Grupo 1: bajas dosis Grupo 2: dosis intermedia Grupo 3: altas dosis	Tratamiento estándar	Seroconversión negativa de ácido nucleico para COVID-19; efecto antiinflamatorio pulmonar a diferentes regímenes de dosificación
<b>ChiCTR 2000029741</b>	En curso	Multi-céntrico	Neumonía leve por COVID-19 n=112	Fosfato de cloroquina	Lopinavir/Ritonavir	Tasa de mortalidad a los 28 días; tiempo de estancia hospitalaria; requerimiento de oxígeno; marcadores de inflamación; seroconversión negativa de ácido nucleico para COVID-19
<b>ChiCTR 2000029559</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía por COVID-19 n= 300	Hidroxicloroquina: Grupo 1: 100 mg VO dos veces al día Grupo 2: 200 mg VO dos veces al día.	Placebo	Seroconversión negativa de ácido nucleico para COVID-19; recuento de células T
<b>ChiCTR 2000030031</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía leve por COVID-19 n=120	Fosfato de cloroquina: 200 mg VO cada 12 horas	Placebo	Tiempo de seroconversión negativa para infección por coronavirus
<b>ChiCTR 2000029939</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía por COVID-19 n=100	Fosfato de cloroquina	Tratamiento estándar	Tiempo de estancia hospitalaria
<b>ChiCTR 2000029899</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía leve por COVID-19 n=100	Hidroxicloroquina: Día 1: 600 mg VO y repetir dosis a las 6 horas. Día 2-10: 200 mg/día	Fosfato de cloroquina: Día 1-3: 500 mg dos veces al día Día 4-10: 250 mg dos veces al día	Tiempo de respuesta clínica

Continuación Tabla 2.

ID	Estado	Tipo de estudio	Población	Grupo de intervención	Grupo de comparación	Resultado
<b>ChiCTR 2000029740</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía por COVID-19 n=78	Hidroxiclороquina: 0.2 g dos veces al día	Tratamiento estándar	Seroconversión negativa de ácido nucleico para COVID-19; pronóstico; índice de oxígeno; frecuencia respiratoria; radiografía pulmonar; temperatura; recuento de linfocitos; otras infecciones
<b>ChiCTR 2000029988</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía severa por COVID-19 n=80	fosfato de cloroquina	Tratamiento estándar	Tiempo de recuperación clínica
<b>ChiCTR 2000029762</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía por COVID-19 n=60	Hidroxiclороquina	Tratamiento estándar	Tasa de conversión negativa del ácido nucleico de COVID-19; relación de absorción de inflamación pulmonar
<b>ChiCTR 2000029935</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía por COVID-19 n=100	Fosfato de cloroquina	Sin grupo de comparación	Larga estancia hospitalaria
<b>ChiCTR 2000029542</b>	En curso	Unicéntrico de cohorte prospectivo	Neumonía por COVID-19 n=20	Cloroquina: 0,5 gr VO dos veces al día por 10 días	Tratamiento estándar	Seroconversión negativa de ácido nucleico para COVID-19; mortalidad específica por causa de 30 días; fiebre al tiempo normal; tiempo de resolución de la inflamación pulmonar a los 30 días
<b>ChiCTR 2000029898</b>	En curso	Unicéntrico	Neumonía severa por COVID-19 n=100	Hidroxiclороquina Día 1: primera dosis: 6 tabletas (0.1g/tableta), segunda dosis: 6 tabletas (0.1g /tableta) después de 6 horas Día 2-10: 2 tabletas al día (0.1 g/tableta)	Cloroquina fosfato Día 1-3: 500 mg dos veces al día Día 4-10: 250 mg dos veces al día	Tiempo de mejoría clínica

Fuente: Elaboración con base en Cortegiani et al<sup>13</sup>.

De igual forma, algunos consensos como el publicado por Alhazzani *et al.*<sup>56</sup> no recomiendan el uso de antimaláricos en pacientes con COVID-19, mientras que otros como el de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) exponen su dosis (Tabla 3) y consideran su uso como una recomendación débil a favor<sup>57</sup>.

**Tabla 3.** Fármacos y dosis para uso en infección por SARS-CoV-2

Medicamento	Presentación	Dosis
Hidroxicloroquina	Tableta 200 mg	Día 1: 400 mg cada 12 horas.
		Día 2-5: 200 mg cada 12 horas (formas no severas)
		Día 2-10: 200 mg cada 12 horas (formas severas)
Cloroquina	Tableta 250 mg (150 mg base)	Día 1-5: 300 mg base cada 12 horas (formas no severas).
		Día 1-10: 300 mg base cada 12 horas (formas severas)

Fuente: Elaboración con base en Grupo ACIN-IETS de Consenso Colombiano para recomendaciones de atención COVID-19<sup>57</sup>.

## Conclusiones

Existe evidencia preclínica de la efectividad de los antimaláricos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, por el momento la evidencia sólida es solo para su uso en otras condiciones médicas.

Las bondades antivirales e inmunomoduladoras que se le atribuyen a los antimaláricos también podrían ejercer un efecto positivo en la salud cardiorrenal de los pacientes que padecen COVID-19, ya que estos se presumen como posibles órganos blanco de esta enfermedad.

Es necesario individualizar a cada paciente y mantener una vigilancia estricta, especialmente en

pacientes con enfermedades cardíacas y con alteración de la función renal y/o hepática con el fin de eludir los potenciales efectos adversos que los antimaláricos puedan ocasionar.

Cada equipo de trabajo debe hacer lo que crea más oportuno; de igual forma los profesionales de la salud deben ser precavidos con la utilización de medicamentos que no tengan una evidencia de alta calidad y, por consiguiente, deben identificar rápidamente al paciente y no correr riesgos innecesarios.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Contribución de los autores

Los autores declaran haber participado en la concepción, diseño del trabajo, búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación para su versión final.

## Referencias

1. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos-Vicente J, Vázquez JL. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatr (Barc)*; 2020; S1695-4033(20)30076-X. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001.
2. de Francismo ALM, Perez-Canga JL. Coronavirus y Riñón. *Nefrología al día*. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología; 2020 [citado 2020 Mar 30]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-287>.
3. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Med. Clin (Engl Ed)*. 2020;154(5):175-7. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.02.002.
4. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 abr 27]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
5. Worldometer. Coronavirus Cases. Dadax Limited; 2020 [citado 2020 abr 15]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al*. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
7. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, *et al*. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
8. Gallego A, Remolina S, Mendez I, Pérez O. A propósito del Coronavirus- COVID 19 ¿Qué pasa con el sistema cardiovascular? Sociedad Colombiana Cardiología y Cirugía Cardiovascular. PUESTA AL DÍA EN CARDIOLOGÍA. 13 de Marzo de 2020. Boletín 139. Disponible en: <https://scc.org.co/boletin-no-139/>
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72?314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang V, 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; 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
11. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(3):105923. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923
12. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*; 2020;55(4):105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
13. Cortegiani A, Ingoglia D, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*; 2020; S0883-9441(20)30390-7. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
14. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*; 2020;55(4):105945. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945.
15. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020. DOI: 10.1002/ddr.21656.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
17. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, *et al*. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.08.20021212.
18. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, *et al*. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.02.18.20023242.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *Biorxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042.

20. Deng YY, Zheng Y, Cai GY, Chen XM, Hong Q. Single-cell RNA sequencing data suggest a role for angiotensin-converting enzyme 2 in kidney impairment in patients infected with 2019-nCoV. *Chin Med J (Engl)*. 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000783.
21. Medina-Rodríguez F. Precisions on the history of quinine. *Reumatol Clin*. 2007 [citado 2019 abr 30];3(4):194-6. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S2173574307702460>.
22. Kouznetsov VV, Amado-Torres DF. Antimaláricos: construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. *Universitas Scientiarum*. 2008;13(3):306-20. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/scientarium/article/view/1442>.
23. Amurrio D. La quinina. Historia y Síntesis. *Acta Nova*. 2001 [citado 2019 abr 30];1(3):241-7. Disponible en: <http://ucbconocimiento.ucbca.edu.bo/index.php/RAN/article/view/171/140>.
24. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*; 2020;105938. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
25. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*; 2020; dkaa114. DOI: 10.1093/jac/dkaa114.
26. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020; 177:104762. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.
27. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, *et al*. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
28. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, *et al*. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0.
29. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst MV. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004; 323 (1):264–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
30. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, *et al*. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009;53(8):3416–21. DOI: 10.1128/AAC.01509-08.
31. Hu TY, Frieman M, Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nat Nanotechnol*. 2020;15(4):247-9. DOI: 10.1038/s41565-020-0674-9.
32. Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chile*. 2016;144(2):232-40. DOI: 10.4067/S0034-98872016000200012.
33. Jang CH, Choi JH, Byun MS, Jue DM. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology* 2006; 45 (6):703–10. DOI: 10.1093/rheumatology/kei282.
34. Bohórquez-Rivero JJ, Rivera-Moreno MM, Rivera-Moreno E, Alvear-Orózcó AS, Lavallo-Jiménez CM. Leptina y su participación en la Enfermedad Arterial Coronaria. *Archivos de Medicina*. 2020;16(1):1-3. DOI: 10.3823/1423.
35. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
36. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, *et al*. Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie. Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. *Z Rheumatol*. 2020; 79:186-94. DOI: 10.1007/s00393-020-00751-0.
37. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):482-6. DOI: 10.1136/ard.62.5.482.
38. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):775-84. DOI: 10.1002/acr.20133.
39. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. *Cardiology Magazine*. 2020 [citado 2020 abr 15]. 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>.

40. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, *et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/ Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268.
41. Canadian Medical Association Journal. Potential harms of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin for treating COVID-19. *ScienceDaily*. 2020 [citado 2020 abr 15]. Disponible en: [www.sciencedaily.com/releases/2020/04/200408125521.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2020/04/200408125521.htm).
42. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*; 2020; cmaj.200528. DOI: 10.1503/cmaj.200528.
43. Freedman A. Chloroquine and Rheumatoid Arthritis; A Short-Term Controlled Trial. *Ann Rheum Dis*. 1956;15(3):251-7. DOI: 10.1136/ard.15.3.251.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of malaria (Guidelines for Clinicians). CDC; 2019 [citado 2020 may 1]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf>.
45. World Health Organization (WHO). Guidelines for the Treatment of Malaria. 3rd ed. Geneva: WHO; 2015 [citado 2020 may 1]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.
46. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509. DOI: 10.1136/annrhumdis-2013-204573.
47. Tsang-A-Sjoe MW, Bultink IEM. Systemic lupus erythematosus: review of synthetic drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(18):2793-806. DOI: 10.1517/14656566.2015.1101448.
48. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, *et al.* Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(5):360-4. DOI: 10.1136/ard.52.5.360.
49. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron, N, Sanka V, Brasington R, *et al.* Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):517-27. DOI: 10.1002/acr.22968.
50. Miller ML. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults. *UpToDate.com*; 2019 [citado 2020 may 1]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.
51. Delogu I, de Lamballerie X. Chikungunya disease and chloroquine treatment. *J Med Virol*. 2011;83(6):1058-9. DOI: 10.1002/jmv.22019.
52. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, *et al.* Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):677-83. DOI: 10.1016/s1473-3099(11)70065-2.
53. Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, *et al.* A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Neglected Trop. Dis*. 2010;4(8): e785. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000785.
54. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med*. 1983;75(1A):40-5. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91269-x.
55. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101663. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
56. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;1-34. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5.
57. 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 basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3):1-102. DOI: 10.22354/inv24i3.851.