



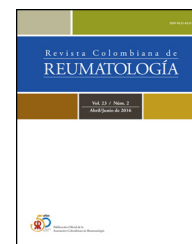
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Carta al Editor

Los antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) en la pandemia COVID-19



Antimalarials (chloroquine and hydroxychloroquine) in the COVID-19 pandemic

El nuevo coronavirus, que comenzó como un brote en China, en diciembre de 2019, se ha extendido rápidamente por todo el mundo, por lo cual el 11 de marzo de 2020 la OMS declaró esta enfermedad como una pandemia. La emergencia que enfrenta el planeta hoy exige que desarrollemos medidas efectivas para proteger a las personas con alto riesgo de transmisión.

La cloroquina, un medicamento ampliamente usado como antimalárico y en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, recientemente ha sido reportada como un potencial agente antiviral de amplio espectro. Bloquea la infección viral incrementando el pH endosomal requerido para la fusión virus/célula, al igual que interfiere con la glicosilación de los receptores celulares SARS-CoV. La cloroquina es un medicamento económico y seguro y ha sido utilizado por algo más de 70 años^{1,2}. La hidroxiclороquina (un análogo de la cloroquina) tiene una actividad in vitro anti-SARS-CoV. El perfil de seguridad clínica de la hidroxiclороquina es mejor que el de la cloroquina (durante el uso a largo plazo), permite una dosis diaria más alta y despierta menos temores sobre las interacciones farmacológicas³.

Existen informes in vitro que sugieren la eficacia antiviral de la cloroquina desde el año 1969⁴ y más recientemente eficacia in vitro con respecto a la infección por COVID-19, como lo demuestra la revisión sistemática publicada por Cortegiani et al.⁵. En un ensayo publicado por Wang et al. como carta al editor de la revista *Cell Research*, se demostró que la cloroquina funcionó tanto en las etapas de entrada como de posentrada de la infección 2019-nCoV en células Vero E6¹. Su actividad inmunomoduladora puede funcionar in vitro incrementando de manera sinérgica su efecto antiviral in vivo. Es ampliamente distribuida en el cuerpo, incluyendo el pulmón, posteriormente a su administración oral y puede ser clínicamente aplicable contra el 2019-nCoV, ya que ha demostrado ser altamente efectiva in vitro. Con todo esto, existe justificación, evidencia preclínica de efectividad y evidencia de

seguridad del uso clínico a largo plazo para otras indicaciones, para justificar la investigación clínica sobre cloroquina en pacientes con COVID-19^{4,5,6}.

Hasta el momento, con la información científica disponible, no tenemos datos contundentes para recomendar la prescripción de cloroquina o hidroxiclороquina como profilaxis de la infección, sin embargo, con la evolución de la pandemia de COVID-19 están en curso a escala mundial 4 estudios para evaluar su eficacia como profiláctico: NCT04318444, NCT04318015, NCT04303507 y NCT04308668⁷. El Consejo Médico de Investigación de la India recomienda utilizar la hidroxiclороquina como profilaxis así⁷:

- Todos los trabajadores de la salud que participan en la atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19: 400 mg 2 veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana con una comida, durante las próximas 7 semanas.
- A los contactos domésticos asintomáticos de casos confirmados por laboratorio se les puede recetar 400 mg 2 veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana con una comida, durante las próximas 3 semanas.

Por otra parte, ante la reciente, escasa y poco contundente evidencia clínica científica se propone a los antimaláricos como una estrategia terapéutica en casos moderados y graves por COVID-19; ante la ausencia de estrategias efectivas, basados en el reciente estudio realizado por Gautret et al., en pacientes con infección confirmada por COVID-19, con importantes limitaciones metodológicas se utilizó hidroxiclороquina a razón de 200 mg, 3 veces al día por 10 días en 6 pacientes asintomáticos, 22 con síntomas de infección del tracto respiratorio superior y otros 8 con síntomas de infección del tracto respiratorio inferior; presentan los resultados de solo 20 casos los cuales mostraron una reducción significativa de la carga viral el día 6 posinclusión, en comparación con los controles, y una duración promedio mucho menor

en pacientes no tratados que lo informado en la literatura. Azitromicina añadida a la hidroxiclороquina fue significativamente más eficiente para la eliminación del virus³.

Otro reciente estudio clínico aleatorizado realizado por Chen et al. incluyó a 62 pacientes con infección por COVID-19, de los cuales 31 fueron asignados a recibir hidroxiclороquina y los demás conformaron el grupo control, y se evidenció que con el uso de la hidroxiclороquina podría acortarse significativamente el tiempo de recuperación clínica y promover la resolución de la neumonía (80,6% vs. 54,8%)⁸.

En vista de la escasa evidencia, China hace una publicación de consenso por expertos de su país la cual solo se encuentra disponible en inglés como resumen, donde recomiendan la utilización del fosfato de cloroquina, 500 mg 2 veces al día durante 10 días para pacientes diagnosticados con casos leves, moderados y graves de neumonía por coronavirus quienes no tengan contraindicaciones para su uso⁹.

Ante toda esta expectativa generada por los antimaláricos, las autoridades de distintos países (Italia, España, Francia e incluso Colombia) han incluido la cloroquina o la hidroxiclороquina como una de las alternativas de tratamiento en sus protocolos de manejo de pacientes con infección por COVID-19. Estas recomendaciones están en continua revisión y pueden ser modificadas si la situación epidemiológica y las opciones terapéuticas lo requieren^{10,11}.

De esta manera, para realizar una recomendación contundente del uso de antimaláricos para el tratamiento en la infección por COVID-19 debemos esperar los resultados de los ensayos clínicos con alta calidad metodológica, muchos de los cuales ya están en curso.

Es importante recordar que en caso de utilizar estos medicamentos, están contraindicados en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la cloroquina y a las 4-aminoquinoleínas, retinopatía o deterioro del campo visual, trastornos del sistema hematopoyético, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (anemia hemolítica, favismo) y miastenia gravis. Se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, quienes pueden requerir, además, un ajuste de la dosis^{12,13}.

Los antimaláricos pueden causar hipoglucemia severa¹² y prolongación del intervalo QTc^{12,13}, por lo cual deben usarse con precaución en pacientes que presenten prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT o factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT tales como:

- trastornos cardíacos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio;
- condiciones proarrítmicas, por ejemplo, bradicardia (< 50 lpm);
- antecedentes de arritmias ventriculares;
- hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida;

y durante la administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT, ya que esto puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con un desenlace mortal. Entre algunos de ellos están los antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos^{12,13}.

En conclusión, la opción de usar antimaláricos en el tratamiento de la COVID-19 debe evaluarse cuidadosamente, de acuerdo con los recientes anuncios acerca de su eficacia, sin olvidar sus posibles efectos adversos, por tanto, se recomienda limitar su prescripción exclusivamente al personal médico. La revisión de los resultados de los ensayos clínicos debe realizarse de manera muy crítica, lo cual permita generar una recomendación de su uso en caso de confirmarse su eficacia tanto en la prevención como en el tratamiento de esta pandemia del siglo XXI, para guiar la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;30:269-71, <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
2. 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;14:72-3, <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
3. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoanga VT, Meddeba 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> [en prensa].
4. Inglot A. Comparison of the antiviral activity in vitro of some Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol*. 1969;4:203-14, <http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-4-2-203>.
5. Cortegiani A, Ingoglia G, 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;57:279-328, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
6. 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;323:1239-42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
7. Agrawal S, Goel A, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90:1289, <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2020.1289>.
8. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Dandan Y, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
9. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43:185-8, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009>.
10. Gobierno de España. Ministerio de sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. 19 de Mar de 2020. DOI: 4.6026300193912129107.
11. Saavedra C, Acevedo C, Solórzano C, Vergara E, Rodríguez G, Bravo J, et al. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV-2 /COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. *ACIN. IETS. Colombia Marzo*. 2020, doi: 853-2765-1-PB.
12. Ficha técnica hidroxiclороquina. Unión Europea. [consultado 19 Mar 2020]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74904/FT_74904.pdf

13. Ficha técnica cloroquina. Unión Europea. [consultado 19 Mar 2020]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/FichaTecnica_15797.html.pdf

Edwin Jáuregui
ASOREUMA, Reumatología, Riesgo de fractura S.A-CAYRE IPS,
Bogotá, Colombia

Correo electrónico: edwinjaureguic69@gmail.com
0121-8123/

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.004>