

Uso actual de las aminoquinolinas para el tratamiento de la COVID-19

Updated use of aminoquinolines for the treatment of COVID-19

Héctor Hugo ArredondoNiño*

Resumen

La pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 ha desencadenado una carrera científica en donde se busca encontrar medicamentos para el tratamiento y profilaxis de pacientes con COVID-19. Existen en la literatura múltiples estudios en donde se ha demostrado que la cloroquina e hidroxicloroquina inhiben la replicación *in vitro* del virus. Sin embargo hasta la fecha la gran mayoría de la información *in vivo* que se ha publicado proviene de estudios observacionales, algunos de estos con notables erratas en su metodología. Por lo tanto es necesario realizar conclusiones basadas en el conjunto de resultados que arrojen los ensayos clínicos aleatorizados que se están realizando en la actualidad.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Terapéutica; Cloroquina; Hidroxicloroquina; COVID-19

Debido a la pandemia de la COVID-19, la cual afecta a las naciones y sistemas de salud, la investigación sobre posibles tratamientos para contrarrestar la infección producida por el SARS-CoV-2 se ha incrementado. La alta tasa de mortalidad de este virus ha desencadenado un aumento en el desarrollo de múltiples ensayos clínicos, en los que se valora la eficacia *in vivo* de medicamentos que han demostrado inhibir la replicación del virus *in vitro*.¹ La cloroquina y su derivado hidroxicloroquina cuentan con varios años de existencia; por lo tanto, sus usos en diferentes patologías y efectos secundarios han sido extensamente estudiados, lo cual las convierte en prospectos ideales

Abstract

Due to the current pandemic produced by the SARS-CoV-2, there has been a scientific race in order to find an appropriate treatment and prophylaxis for patients with COVID-19. Multiple studies in the literature have shown that chloroquine and hydroxychloroquine inhibits the virus *in vitro*. However the majority of the *in vivo* data comes from observational studies, some of these with severe flaws in their study design. It's important to make conclusions based on the results of the randomized controlled trials that are underway.

Keywords: Coronavirus Infections; Therapeutics; Chloroquine; Hydroxychloroquine; COVID-19

para dichos ensayos clínicos. Actualmente, la cloroquina está indicada para el tratamiento y profilaxis de la malaria. A pesar de ello, el desarrollo de resistencia en diversas regiones del mundo ha causado que su utilidad vaya en descenso.² La hidroxicloroquina es conocida por su efecto inmunomodulador y es utilizada en enfermedades reumatológicas.

La cloroquina y sus derivados son bases débiles y tienden a acumularse en organelos con pH bajo, especialmente en lisosomas, endosomas y aparato de Golgi. Esto causa un aumento del pH en dichos organelos, con lo que se interrumpe la modificación postraslacional de proteínas virales.³ Jang *et al.* encontraron que la

Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Subzona No. 17, Departamento de Medicina Interna. Miguel Alemán, Tamaulipas, México

Correspondencia:

*Hector Hugo Arredondo Niño
E-mai: hctarredondo@gmail.com

Fecha de recepción: 10/06/2020

Fecha de aceptación: 12/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000143

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020; 58 Supl 2: S309-311
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cloroquina disminuye los niveles del ARN mensajero de moléculas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 en monocitos y macrófagos de seres humanos.⁴ En otro estudio se demostró que la cloroquina causa una disminución en la glucosilación de la enzima convertidora de angiotensina II, receptora del SARS-CoV-2.⁵

Hasta la fecha, solo un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego ha publicado sus resultados en el uso de hidroxiclороquina como profilaxis durante los primeros cuatro días después de estar en contacto con un paciente PCR positivo para SARS-CoV-2.⁶ Sus resultados demostraron que la hidroxiclороquina no disminuye la incidencia de la enfermedad. De los 414 pacientes que recibieron hidroxiclороquina, 49 (11.8%) desarrollaron COVID-19; de 407 pacientes que recibieron placebo, 58 (14.3%) desarrollaron la enfermedad. No se encontró una diferencia estadísticamente importante ($p = 0.35$). Cabe destacar que de los 107 pacientes con COVID-19, 20 fueron confirmados por PCR y 84 tuvieron síntomas compatibles con la definición operacional del COVID-19 utilizada en los Estados Unidos; sin embargo, no se comprobó en laboratorio la enfermedad, lo cual limitó sus conclusiones científicas, ya que se desconoce la sensibilidad de la definición operacional.

En el mes de mayo, la revista *The Lancet*, publicó un estudio observacional multinacional, en el cual se encontró un aumento en el riesgo de defunciones en pacientes hospitalizados por COVID-19 tratados con cloroquina (HR 1.365, 95% intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 1.218-1.531) e hidroxiclороquina (HR 1.335, 95% IC 95% 1.223-1.457).⁷ Estas observaciones provocaron que distintas naciones en conjunto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) suspendieran sus ensayos clínicos en dichos tratamientos.⁸

Días después de la publicación el periódico británico *The Guardian* realizó una investigación, con la cual se cuestionó la validez del artículo y se expuso que la información utilizada en el análisis del estudio no era confiable.⁹ La compañía encargada de la recopilación y almacenamiento de información de 96 000 pacientes incluidos en el estudio no ha logrado explicar cómo obtuvo y desarrolló su base de datos. Además de ser dirigida por uno de los coautores del artículo, su existencia era prácticamente desconocida antes de la pandemia, lo cual pone en duda su legitimidad. Debido a estas investigaciones y al rechazo por parte de la compañía en proveer la base de datos para que sea evaluada por un auditor de información externo, los autores decidieron retirar el artículo publicado.¹⁰ Subsecuentemente, la OMS reanudó sus ensayos clínicos debido a que el comité encargado

de la monitorización y seguridad de datos no encontrara en la literatura reciente, una asociación entre las aminoquinolinas y el aumento en la mortalidad.⁸

La comunidad médica está cuestionando el escrutinio científico realizado por las revistas médicas de gran trayectoria e importancia internacional. Indudablemente, la propagación y mortalidad del SARS-CoV-2 han provocado que las investigaciones clínicas se desarrollen a una velocidad jamás antes vista; sin embargo, esto no debe dar paso a una deficiente metodología científica. Ahora, más que nunca, es importante mantener un estricto estándar de calidad en la literatura médica, ya que las conclusiones de diversos estudios pueden tener un alto impacto y alcance en la salud de la población. Por lo tanto, es necesario evaluar paulatinamente los resultados que arrojen los distintos ensayos clínicos aleatorizados y realizar conclusiones basadas en el conjunto de sus resultados. Solo así podremos valorar el uso de la cloroquina y sus derivados como profilaxis y tratamiento para el COVID-19.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

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 Research*. 2020;30(3):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
2. Welles TE, Plowe CV. Chloroquine-resistant Malaria. *J Infect Dis*. 2001;184(6):770-6. doi: 10.1086/322858
3. Devaux CA, Rolain J-M, 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;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
4. Jang C-H, Choi J-H, Byun M-S, Jue D-M. Chloroquine inhibits production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology*. 2006;45(6):703-10. doi: 10.1093/rheumatology/kei282

5. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*. 2005;2(1):69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69
 6. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-25. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
 7. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20):3118-06. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
 8. Joseph A. WHO resumes hydroxychloroquine study for Covid-19 [Internet]. STAT. [consultado el 9 de junio de 2020]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.statnews.com/2020/06/03/who-resuming-hydroxychloroquine-study-for-covid-19/>
 9. Davey M, Kirchgaessner S, Boseley S. Surgisphere: governments and WHO changed Covid-19 policy based on suspect data from tiny US company [Internet]. *The Guardian*. [Actualizado 3 Jun 2020; citado 9 Jun 2020]. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/03/covid-19-surgisphere-who-world-health-organization-hydroxychloroquine>
 10. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395(10240):1820, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6
-

Cómo citar este artículo:

Arredondo-Niño HH. Uso actual de las aminoquinolinas para el tratamiento de la COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 2:S309-311.