

Antimaláricos y SARS-CoV-2: Nuevas propiedades en el 2020

MARÍA PÍA ZAÑARTU C.

Unidad de Reumatología. Hospital San Juan de Dios
Clínica Universidad de Los Andes. Inmunología clínica y alergias

Palabras clave:

Reumatología
Hidroxicloroquina
SARS-CoV-2.

RESUMEN

La reciente emergencia sanitaria provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 nos ha enfrentado a una nueva pandemia mundial.

Al ser una nueva cepa viral, la población no posee inmunidad contra él, y luego del contagio, se ha observado que muchos de los pacientes pueden ser asintomáticos, a diferencia de otros, que hacen cuadros graves y agresivos, especialmente respiratorios, que ha llevado a numerosas muertes, no solo en pacientes de riesgo, sino también en individuos sanos. Frente a esta emergencia se ha iniciado una búsqueda de medicamentos que controlen esta infección y que eviten la progresión hacia un cuadro inflamatorio sistémico grave.

Mientras se encuentra una vacuna, se han utilizado diferentes fármacos en pacientes graves, algunos han demostrado eficacia y otros no. Dentro de los fármacos que han demostrado detener efectos inflamatorios están los antimaláricos como la cloroquina y la hidroxicloroquina. Estos tienen efectos antiinflamatorios ya conocidos en el área de la reumatología, pero en el último tiempo han demostrado tener efectos antivirales que han ayudado disminuir los síntomas de gravedad.

Antimalarials and SARS-CoV-2: New properties in 2020

Key words:

Rheumatology
Hydroxychloroquine
SARS-CoV-2.

SUMMARY

The recent health emergency caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus has brought us face with a new global pandemic.

As a new viral strain, individuals do not have immunity against it and, after the infection, it has been seen that many of the patients may be asymptomatic and others have severe and aggressive symptoms, especially respiratory, which has led to numerous deaths, not only in patients with risk but also in healthy individuals. Faced with this emergency, a drug search has been started, that controls this infection and prevents progression towards a severe systemic inflammatory condition. While a vaccine is found, different drugs have been used in critically ill patients, some have shown efficacy and some have not. Among the drugs that have been shown to stop inflammatory effects are antimalarials such as chloroquine and hydroxychloroquine. These have anti-inflammatory effects already known in the area of rheumatology, but in recent times they have been shown to have antiviral effects that have helped decrease symptoms of severity.

Correspondencia: Dra. María Pía Zañartu
piazanartu@gmail.com

Introducción

La reciente aparición de un nuevo coronavirus, (SARS-CoV-2), ha sido responsable de una de las pandemias más importantes de los últimos cien años. Es por esta razón que se hace inminente la búsqueda de nuevas terapias antivirales para combatirlo. Debido a la emergencia sanitaria y a la falta de vacuna contra este nuevo patógeno, ha sido necesario buscarle efectos antivirales a fármacos que disponemos en la actualidad destinados para otras patologías. Muchas drogas han sido testeadas, entre ellas los bien conocidos antimaláricos como la cloroquina y la hidroxiclороquina. Estos han demostrado en diversos estudios ser eficaces en el tratamiento de las neumonías inflamatorias producidas por el COVID-19 evitando la progresión a la gravedad provocado por este nuevo coronavirus.¹

Desarrollo

Propiedades de la cloroquina e hidroxiclороquina (CQ/HCQ)

La CQ e HCQ son fármacos antimaláricos diseñados para el tratamiento de patologías provocadas por protozoos. Están disponibles solo en forma oral debido a su alta toxicidad por vía endovenosa. Logran una amplia distribución y concentración en diversos tejidos, su metabolismo es hepático y su excreción es mayoritariamente renal teniendo una vida media de 3 a 5 días.

La HCQ es reconocida como un inmunomodulador siendo ampliamente usado en diversas patologías del área reumatológica como artritis reumatoide, lupus sistémico y enfermedad de Sjögren, entre otras. Su efecto inmunomodulador lo logra acumulándose en los lisosomas y autofagosomas de las células fagocíticas cambiando así el pH. De esta forma se inhiben distintas funciones celulares como:²

- Inhibe la expresión de MHC II y por lo tanto la presentación y la activación inmune.
- Inhibe la producción de varias citoquinas pro inflamatorias como la interleuquina 1 (IL-1), interferón α (INF- α) y factor de necrosis tumoral (TNF).
- Inhibe la migración de neutrófilos, la quimiotaxis de eosinófilos y la activación del complemento.

Mecanismo de acción antiviral

La cloroquina y la hidroxiclороquina tienen diversos puntos de acción que explican sus funciones terapéuticas y efectos secundarios. La mayoría de ellos se pueden demostrar in vitro.²

Los antimaláricos tienen un efecto molecular directo en la actividad del lisosoma y las vías de señalización intracelular.

La CQ y la HCQ al ser alcalinos y al acumularse en el lisosoma, que guarda el contenido viral, induce una alcalinización desestabilizando así la membrana lisosomal y haciendo que este organelo se vuelva no funcional. Se produce así la liberación enzimática, inhibiendo la consecuente presentación antigénica y la activación linfocitaria, teniendo finalmente efectos inmunomoduladores o antiinflamatorios.²⁻⁴

En cuanto a la vía de señalización, estos fármacos también interactúan con los receptores tipo Toll (TLR), que se encuentran en las células presentadoras de antígenos, evitando así la presentación antigénica, la activación celular y la producción de citoquinas pro inflamatorias.²

La CQ e HCQ también tienen un efecto en el bloqueo de la entrada viral inhibiendo la glicosilación de los receptores del huésped. Se ha observado que el coronavirus tiene la capacidad de unirse a los receptores de angiotensina (ACE-2) que tienen como co-receptor al ácido siálico. La cloroquina y la hidroxiclороquina tendrían la capacidad de unirse a este ácido siálico bloqueando así la entrada viral a través de este receptor ACE-2.^{1, 4-6}

Otra forma propuesta es que la CQ e HCQ actúen como ionóforos de zinc. In vitro, se ve que estos fármacos permiten la entrada de zinc al intracelular, aumentando sus concentraciones habituales alterando así la función de la RNA polimerasa del coronavirus. De esta forma los ionóforos de zinc bloquean la replicación viral y, por ende, la salida de nuevos viriones al extracelular, bajando la carga viral circulante.⁶

¿Cloroquina o hidroxiclороquina?

Ambos fármacos, debido a su similitud, han demostrado tener prácticamente los mismos efectos celulares en cuanto a la acidificación lisosomal. Ambos son capaces de alterar el número y forma de los endosomas y endolisosomas. La cloroquina tiene efectos demostrados en cuanto a los cambios en la glicosilación del receptor ACE-2 y la

hidroxicloroquina ha confirmado inhibir efectivamente la etapa de entrada y post entrada viral al huésped.

A pesar que son similares en su forma de actuar, se ha demostrado que la hidroxicloroquina es menos tóxica, alcanza menos dosis acumulativa tisular provocando así menos efectos secundarios.⁵

Se ha reportado que la absorción oral de ambas en humanos es diferente. En animales ambas drogas comparten una distribución tisular similar alcanzando altas concentraciones en hígado, bazo, riñón y pulmón de casi 200-700 veces más altas que las concentraciones plasmáticas.

Se ha reportado que con dosis seguras (6-6,5 mg/kg/día) de hidroxicloroquina se pueden lograr concentraciones plasmáticas efectivas que se concentran en los tejidos mencionados anteriormente. De esta forma podría proponerse a la hidroxicloroquina como una droga profiláctica (en grupos de alto riesgo) que alcanza niveles plasmáticos que inhibirían la infección por SARS-CoV-2.^{5,7}

Las dosis propuestas como tratamiento agudo son mayores, alcanzando los 1.200 mg/día de hidroxicloroquina.⁷

Efectos adversos

Si bien la HQC es un fármaco que ha demostrado en el tiempo ser bastante efectivo, se deben considerar sus amplios y posibles efectos secundarios.^{7,8}

Los efectos secundarios más frecuentes son: cefalea, mareos, dolor abdominal, vómitos, diarrea y prurito.

Los efectos secundarios menos frecuentes los podemos clasificar por sistemas u órganos.

Cutáneo: rash maculopapular, hiperpigmentación, síndrome Steven-Johnson, DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

Gastrointestinal: cólicos abdominales y disminución del apetito.

Cardiovascular: prolongación del intervalo QT, bloqueos AV, hipotensión y cardiomiopatía.

Endocrinológico: hipoglicemia.

Hematológicas: agranulocitosis reversible, anemia aplásica, anemia hemolítica y pancitopenia.

Hepática: aumento de las transaminasas y hepatitis farmacológica.

Muscular: miopatía.

Neurológicas: ansiedad, confusión, insomnio, depresión, delirio, psicosis y alucinaciones.

Ocular: degeneración macular, retinopatía y opacidad corneal.

Oídos: pérdida de la audición

Conclusión

La reciente pandemia causada por este nuevo tipo de coronavirus, SARS-CoV-2, ha activado una crisis sanitaria y económica a nivel mundial. Prevenir la transmisión de la enfermedad en la población, especialmente en aquellos individuos de mayor riesgo, se ha vuelto una prioridad. Diversas drogas como la cloroquina y en especial la hidroxicloroquina, han tenido resultados prometedores, en cuanto al manejo de la enfermedad aguda e incluso usándolos como profilaxis en algunos pacientes de mayor riesgo.

Estos fármacos, además de sus efectos anti-inflamatorios ya conocidos en el área reumatológica, han demostrado tener un efecto antiviral en distintas etapas de la entrada viral al huésped.

Sin embargo, se necesita completar estas evidencias con nuevos estudios a largo plazo, para poder proponerlos como una base esencial en el tratamiento y profilaxis del SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jacques Fantini, Coralie Di Scala, Henri Chahinian. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int Journal of antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105960>
2. Eva Schrezenmeier and Thomas Dörner. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews*. 2020; 16: 155-166.
3. Sanders J, Monogue M, Jodlowski T and Cutrel J. *JAMA* published online april 13, 2020.
4. Kerstin Frie and Komie Gbinigie. Chloroquine and hydroxychloroquine: Should these drugs be used to treat COVID-19? Centre for evidence-based medicine, nuffield department of primary care health sciences university of Oxford. March 25, 2020.
5. Liu Jia, Riuyuan Cao, Mingyue Xu y cols. Hydroxychloroquine, a less toxic derivate of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro *Cell Discov*. 2020; 6:16.
6. Chloroquine & Hydroxychloroquine | Mechanism of Action, Targets (Malaria, Viruses), Adverse Effects <https://www.youtube.com/watch?v=l3-zPnajOpw> JJMedicine
7. Sanket S, Saibal D, Avinash J. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in de Coronavirus Disease (Covid-19). Department of Clinical Immunology, Jarwal Institute of postgraduate medical education and research. India. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281213/>
8. Hochberg M, Weinblatt M, Silman A, Weisman M and Smole J. *Rheumatology*, Fourth edition. 2013: 432-434.