

## Hidroxiclороquina ayer y hoy

### *Hydroxychloroquine yesterday and today.*

Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez,<sup>1</sup> Rebeca del Consuelo Rodríguez-Cabral,<sup>2</sup> Gabriela Ortega-Gutiérrez,<sup>3</sup> Patricio Marcelo Quintanilla-Treviño<sup>4</sup>

#### Resumen

La hidroxiclороquina es un fármaco históricamente conocido por su papel en el tratamiento de la malaria. Sin embargo, en dermatología se ha prescrito ampliamente para tratar diversos padecimientos por sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios, fotoprotectores, metabólicos y bajo perfil de efectos secundarios. Este fármaco poco prescrito en otras especialidades tuvo un papel protagónico en el tratamiento del COVID-19. En efecto, se convirtió quizá en el fármaco más prescrito durante la pandemia al comprobarse sus efectos antivirales *in vitro*. Al igual que su acción inmunomoduladora, su actividad antiviral se origina en su capacidad para alcalinizar el medio intracitoplasmático, lo que conduce a una entrada o fusión viral desordenada y altera la síntesis de proteínas víricas.

**PALABRAS CLAVE:** Hidroxiclороquina; sulfato de hidroxiclороquina; oxiclороquina; plaquenil; antimaláricos; inhibidor enzimático; agente antirreumático.

#### Abstract

*Historically, the hydroxychloroquine is a drug known for its role in malaria's treatment. In dermatology it has being widely used in several diseases for its immunomodulator, anti-inflammatory, photoprotective and metabolic effects, also for its low profile of secondary effects. This drug with lesser use in other specialties has had a leading role in the treatment of COVID-19. Might being the most prescribed drug during the pandemic once its antiviral effect was proved in vitro. As well as its immunomodulator effect, its antiviral activity is also due to its ability to alkalize the intracytoplasmic space, which leads to a disordered viral entry or fusion and disrupts viral protein synthesis.*

**KEYWORDS:** Hydroxychlorochin; Hydroxychloroquine; Hydroxychloroquine sulfate; Oxychlorochin; Oxychloroquine; Plaquenil; Antimalarials; Enzyme inhibitors; Antirheumatic agents.

<sup>1</sup> Jefe de Medicina Interna y Dermatología.

<sup>2</sup> Dermatóloga adscrita al servicio de Dermatología.

Clínica Hospital Constitución, ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>3</sup> Dermatóloga, práctica privada, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Médico interno de pregrado, Hospital Ángeles Valle Oriente, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** noviembre 2020

**Aceptado:** diciembre 2020

#### Correspondencia

Abraham Benjamín Alfaro Sánchez  
abraham617@icloud.com

**Este artículo debe citarse como:** Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC, Ortega-Gutiérrez G, Quintanilla-Treviño PM. Hidroxiclороquina ayer y hoy. Dermatol Rev Mex. 2021; 65 (1): 33-43. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i1.5173>

## ANTECEDENTES

La hidroxiclороquina se sintetizó en 1946 como el análogo hidroxilado de cloroquina y fue aprobada para uso médico en 1955 como una alternativa a la cloroquina debido a su eficacia favorable y menor toxicidad.<sup>1</sup> Desde entonces se ha prescrito ampliamente para la prevención y el tratamiento de la malaria.<sup>2</sup>

En dermatología se ha prescrito por mucho tiempo para tratar eficazmente trastornos autoinmunitarios, como lupus,<sup>3</sup> artritis reumatoide,<sup>4</sup> psoriasis,<sup>5</sup> etc. Sin embargo, en los últimos años se ha informado del potencial de reutilización de la hidroxiclороquina en el tratamiento de muchas otras enfermedades. Por ejemplo, se ha demostrado que podría tener efectos beneficiosos en la prevención de trombosis,<sup>6</sup> reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide,<sup>7</sup> tratamiento de enfermedades neoplásicas<sup>8</sup> y combate de enfermedades infecciosas bacterianas y virales distintas de la malaria.<sup>9,10</sup>

Las investigaciones recientes sobre su efecto antiviral *in vitro* han incrementado el interés en este fármaco como un tratamiento potencial contra la actual pandemia por coronavirus de 2019, que provoca un síndrome respiratorio agudo severo y ya ha cobrado miles de vidas en todo el mundo.

En este artículo revisamos las aplicaciones y mecanismos de acción de la hidroxiclороquina en su campo convencional contra la malaria y en padecimientos dermatológicos, así como sus perspectivas de reutilización como antiviral.

## UN POCO DE HISTORIA

En 1634 se descubrió por casualidad que la corteza de quina era eficaz en el tratamiento de la malaria. Casi 200 años después, en 1820, Pelletier y Caventou identificaron la quinina

como el principal componente antipalúdico en la corteza de quina.<sup>11</sup>

Durante la segunda Guerra Mundial, debido a la disponibilidad insuficiente de quinina bajo la presión de la guerra, se incrementó el interés por fármacos sintéticos derivados de la quinina. La cloroquina (CQ) fue sintetizada por primera vez en 1934 por el alemán Hans Andersag como un fármaco candidato contra la malaria.<sup>12</sup> Sin embargo, la cloroquina no se adoptó para uso médico a gran escala debido a su toxicidad hasta que fue resintetizada con eficacia y seguridad a principios del decenio de 1940.<sup>13</sup> Al introducir un grupo hidroxilo en CQ, la hidroxiclороquina se sintetizó en 1946 y fue aprobada para uso médico como una alternativa a la cloroquina en 1955 gracias a su toxicidad reducida.<sup>1</sup> La propiedad antirreumática de estos medicamentos antipalúdicos se descubrió durante la segunda Guerra Mundial al observarse que soldados que tomaban cloroquina como profiláctico contra la malaria tuvieron alivio de las dermatosis autoinmunitarias y de la artritis inflamatoria.

## FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral de hidroxiclороquina, la absorción gastrointestinal es rápida y suficiente, y la concentración en sangre alcanza el valor máximo dos a tres horas después de la dosificación.<sup>14</sup> La biodisponibilidad de hidroxiclороquina es de 70 a 80%.<sup>1</sup> El hidroxiclороquina puede acumularse y mantener una concentración en estado estable en los tejidos corporales durante cuatro a seis meses.<sup>15</sup> La hidroxiclороquina experimenta biotransformación en el hígado por las enzimas CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8 o CYP1A1<sup>16-21</sup> y se transforma en metabolitos desacetilados en el hígado.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción preciso de la hidroxiclороquina contra la malaria no se ha aclarado

por completo. La teoría principal del mecanismo antipalúdico está relacionada con el bloqueo del proceso de desintoxicación en los parásitos *Plasmodium*.<sup>13</sup> Otra hipótesis propone que la hidroxicloroquina, al igual que la cloroquina, podría interactuar o unirse al ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) del parásito, provocando la interrupción del proceso de replicación y transcripción. Esto conduciría a la inhibición del crecimiento y la reproducción o la inducción de la apoptosis de las células del parásito.<sup>22</sup>

Estudios sobre su acción antirreumática sugieren que la hidroxicloroquina puede modular la función lisosomal al bloquear la fusión lisosoma-autofagosoma.<sup>23,24</sup> Otros mecanismos implicados en el efecto antirreumático son la inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias,<sup>25</sup> la señalización del receptor tipo Toll o ambas.<sup>26</sup>

Entre sus variados efectos hay un interés renovado en su acción antiviral contra el VIH, la influenza y el coronavirus.

El **Cuadro 1** resume algunos de los mecanismos de acción conocidos.

### EFFECTO INMUNOMODULADOR

Otro efecto de la hidroxicloroquina en la inmunomodulación es la inhibición, aunque no de forma constante, del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), al bloquear la producción de interleucina 1 (IL-1), IL-6 e IFN- $\alpha$ .<sup>27</sup> La mejoría clínica relacionada con la hidroxicloroquina se ha correlacionado con la reducción de las concentraciones de IFN- $\alpha$ , lo que corrobora sus efectos clínicos en el lupus eritematoso sistémico.<sup>25</sup>

### EFFECTO ANTIINFLAMATORIO Y FOTOPROTECTOR

Los efectos antiinflamatorios de la hidroxicloroquina resultan de la regulación a la baja de los

componentes de la vía del ácido araquidónico.<sup>28</sup> En la piel, la hidroxicloroquina absorbe la luz ultravioleta (UV) dependiente de la concentración. También se une al ADN celular por intercalación entre pares de bases, estabilizando así el ADN y regulando la transcripción del ARN. Por tanto, se inhibe la traducción posterior del ARN.<sup>29</sup> Wozniacka y su grupo<sup>30</sup> describen un modo de acción más relevante, demostrando que la hidroxicloroquina reduce la expresión de citocinas proinflamatorias en la piel irradiada de pacientes con LES y además se acompaña de una disminución del antígeno leucocitario humano (HLA), número de células DR + y CD1a + tanto en piel no irradiada como irradiada con UV.<sup>31</sup>

### TOXICIDAD

La hidroxicloroquina generalmente es bien tolerada. Las reacciones adversas más comunes notificadas son dispepsia, náuseas, ocasionalmente vómitos, alteraciones visuales (en particular dificultades transitorias de acomodación) y cefalea.<sup>32-36</sup> Los efectos adversos gastrointestinales a menudo pueden reducirse ingiriéndola junto con alimentos. La cloroquina parenteral causa hipotensión si se administra demasiado rápido o cuando se administra una dosis grande (5 mg de base/kg o más) por inyección intramuscular o subcutánea.<sup>37-41</sup>

En cuanto a los efectos cardiacos, la hidroxicloroquina prolonga el intervalo del ECG J al pico T y son potencialmente torsadogénicos. No está claro en qué medida aumenta el riesgo de TdP. Además, los informes de prolongación del intervalo QT suelen omitir la medición de la prolongación del QRS y, por tanto, sobreestiman la prolongación de JT. A pesar de la amplia administración de estos fármacos, hay pocos informes de casos de TdP.<sup>42</sup>

En un análisis retrospectivo reciente de una serie de casos autocontrolados de datos de observación

**Cuadro 1.** Mecanismos de acción conocidos de la hidroxicloroquina

Efecto	Mecanismo de acción
Antiinflamatorio	Inhibición de la vía de señalización del receptor Toll-like 9 Inhibición de mastocitos Inhibición de la formación de TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ Inhibición de fosfolipasa C y A2
Antiinfeccioso	Efecto antimicrobiano contra virus de influenza, VIH y coronavirus
Efecto en coagulación	Previene la unión de anticuerpos antifosfolipídicos de anexina-5 Inhibe la formación del complejo anticuerpo- $\beta$ 2-glicoproteína antifosfolipídico Inhibe la adhesión y agregación plaquetaria
Antiproliferativo	Previene mutaciones en células con altas tasas de mitosis Inhibe el crecimiento celular, la muerte celular o ambos Promueve la quimiosensibilización Inhibe la síntesis de proteínas
Fotoprotector	Inhibición de reacciones inflamatorias inducidas por UV Aumenta la filtración UV (relevancia cuestionable) Puede causar desplazamiento espectral a la acumulación de melanina y al aumento de las concentraciones epidérmicas
Respuesta inmunológica	Bloquea la activación de inmunidad innata y adaptativa mediada por receptores Toll-like Unión a ADN y consecuente inhibición competitiva de anticuerpos anti-ADN Reduce la producción de citocinas Reduce la estimulación de células T CD4+ autorreactivas Inhibe el procesamiento de autoantígeno (CMH II)
Metabólico	Incrementa la excreción de porfirina debido a la formación compleja de hidroxicloroquina con porfirina Concentraciones bajas de LDL, colesterol y triglicéridos Disminuye la hidroxilación de vitamina D

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral-alfa; IL-1 $\beta$ : interleucina 1beta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; UV: ultravioleta; CMH II: complejo mayor de histocompatibilidad II; LDL: lipoproteína de baja densidad.

de 956,374 pacientes con artritis reumatoide que comenzaron el tratamiento con hidroxicloroquina, hubo menor riesgo de arritmia en los primeros 30 días de tratamiento. Por el contrario, hubo una fuerte señal de daño cuando se agregó azitromicina a la hidroxicloroquina, con aumento de la mortalidad cardiovascular a 30 días.<sup>43</sup>

### EXAMEN OFTÁLMICO

La Academia Estadounidense de Oftalmología recomienda que los pacientes que reciben hidroxicloroquina a largo plazo deben visitar a un oftalmólogo durante el primer año de tratamiento para un examen del fondo de ojo. Se ha descubierto que el riesgo de toxicidad aumenta hacia 1% después de cinco a siete años de ad-

ministración o una dosis acumulada de 1000 o 460 g de hidroxicloroquina o cloroquina, respectivamente.

La prueba de la sensibilidad del campo visual central (FV) por un probador de campo automatizado (Humphrey 10-2) se realiza con examen de fondo de ojo y, si éste es normal y no existen factores de riesgo, las pruebas de detección anuales deben comenzar después de cinco años. Por otro lado, si hay algún factor de riesgo, deben comenzar dentro de los cinco años. Si el examen basal del fondo de ojo es anormal, deben realizarse pruebas de detección anualmente.<sup>44</sup>

Las pruebas de cribado son la prueba de la sensibilidad del campo visual central automatizada

y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD OCT). Éstos deben estudiar más allá de la mácula central en pacientes de origen asiático.

Los factores de riesgo de retinopatía incluyen dosis mayores de 5 mg/kg (peso corporal real) por día, duración mayor a cinco años, enfermedad renal preexistente con TFG disminuida, tratamiento con tamoxifeno y enfermedad macular preexistente.

### MECANISMOS DE ACCIÓN ANTIVIRALES DE LA HIDROXICLOROQUINA

El efecto antiviral de la hidroxicloroquina se atribuye principalmente a su alcalinidad. Este fármaco puede causar alcalinización dentro de los órganos ácidos, incluidos los lisosomas y los endosomas,<sup>45</sup> al ser una molécula anfifílica (estructura de anillo lipófila y cadena lateral hidrófila) que se localiza preferentemente en interfases tales como membranas fosfolipídicas. Al ser una molécula débilmente básica, puede atravesar las membranas celulares y está protonada en el medio ácido del citoplasma. Luego pierde su capacidad para atravesar la membrana y, por tanto, se acumula en la célula principalmente en macrófagos y lisosomas (100 a 1000 veces más).<sup>46</sup>

Dos mecanismos principales pueden explicar su actividad antiviral, aunque no son los únicos. Primero, la mayor parte de los virus requieren un pH bajo para fusionarse, penetrar o eliminar el recubrimiento durante la infección. Además, la vía endosómica es fundamental para que el virus se reproduzca e infecte al huésped.<sup>47</sup> Debido a que la hidroxicloroquina previene la acidificación endosomal, el pH elevado resulta en la inhibición de las funciones de los lisosomas, inhibiendo así la actividad del virus, como el virus de la influenza B<sup>48</sup> y el de la hepatitis A.<sup>49</sup>

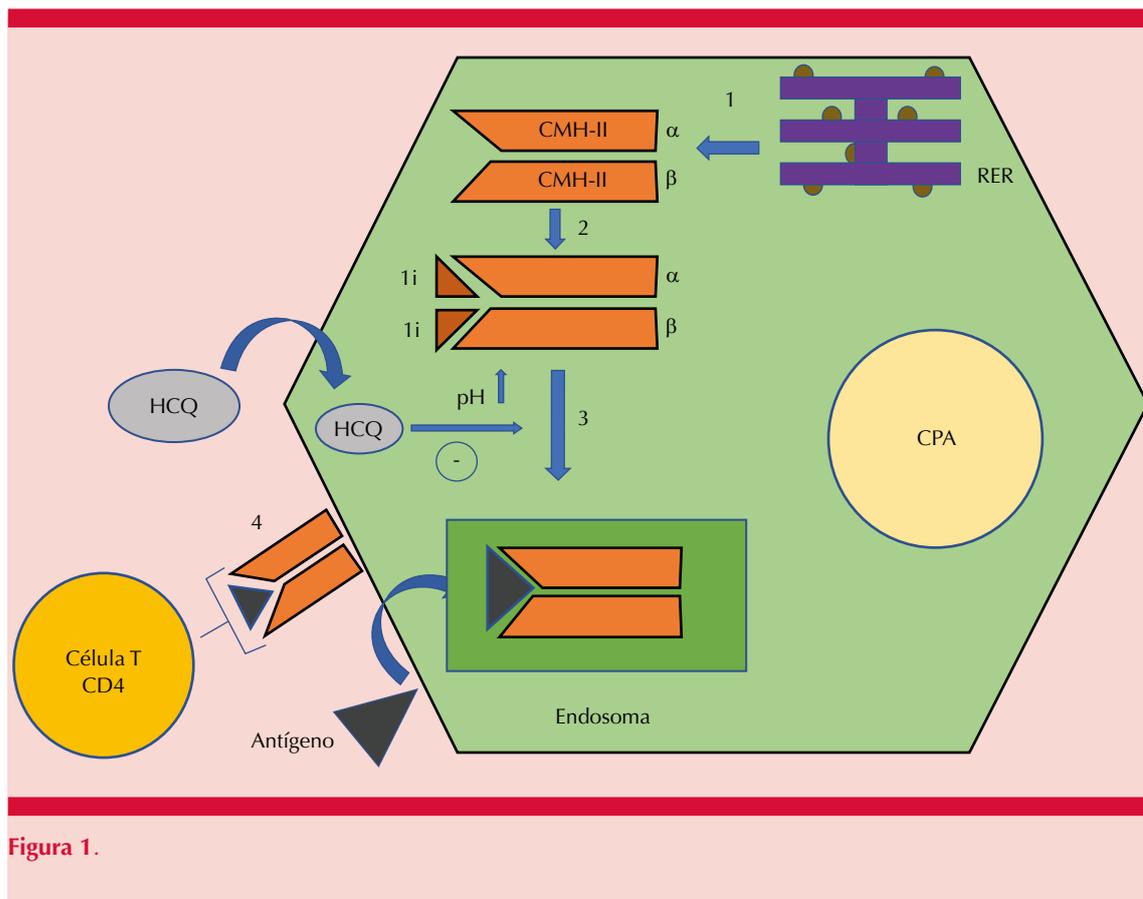
Los compartimentos citoplásmicos ácidos son necesarios para el procesamiento y presentación de péptidos antigénicos. Un paso esencial es la captación y procesamiento del antígeno por las células presentadoras de antígeno (APC) seguidas de la expresión de proteína del complejo antígeno principal de histocompatibilidad (MHC) para los linfocitos T auxiliares (CD4 +). El proceso de asociación del péptido antígeno con MHC es sensible al pH. El antígeno es digerido por proteasas y los péptidos necesitan ensamblarse con las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de las proteínas MHC de clase II. En un ambiente ácido, los péptidos digeridos compiten con las cadenas invariantes para formar el complejo de péptido-MHC que será transportado a la superficie de la membrana celular para interactuar con las células T CD +.<sup>46</sup>

El pH elevado intracelular secundario a la hidroxicloroquina disminuye la afinidad de los péptidos y previene el desplazamiento de  $\alpha$ -li y  $\beta$ -li y, por tanto, disminuye la presentación de antígenos. **Figura 1**

La segunda acción principal de la hidroxicloroquina es la inhibición de la modificación postraducciona de la glicoproteína de la envoltura del virus al interferir con la actividad de enzimas específicas que requieren un pH bajo.<sup>50</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN CONTRA COVID-19

Aunque todavía se están realizando estudios, es probable que la hidroxicloroquina interfiera con la glicosilación de ACE2 (el receptor celular del SARS-CoV-2) y bloquee la fusión viral con la célula huésped.<sup>51</sup> Debido a la disminución de la glucosilación de ACE2, se produce una unión ineficaz entre la proteína viral pico (S) del SARS-CoV y la ACE2 en las células huésped.<sup>52</sup> Además, la proteína S utiliza ácido siálico unido al gangliósido de la superficie de la célula huésped para la entrada. La hidroxicloroquina se une



al ácido siálico y los gangliósidos y la proteína S viral es incapaz de unirse al gangliósido, lo que interfiere con la entrada del virus.<sup>53</sup>

Además, se ha demostrado que la hidroxicloroquina bloquea el transporte de SARS-CoV-2 desde los primeros endosomas a los endolisosomas, lo que es necesario para liberar el genoma viral.<sup>24,54</sup>

### PAPEL DE LA HIDROXICLOROQUINA EN EL TRATAMIENTO DEL COVID-19

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) declararon que en ausencia de un medicamento aprobado contra COVID-19, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) otorgaba

una autorización de emergencia en marzo de 2020 para la administración de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados.

Se han realizado cientos de estudios clínicos para evaluar la eficacia de la cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19. Tan sólo en la página del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) hay 7078 publicaciones respecto a estos estudios.

Las organizaciones con autoridad en ámbitos de salud han aprobado la administración de estos fármacos ante la emergencia.

La FDA también ha aprobado los ensayos clínicos de fase III, con aproximadamente 440

pacientes en Estados Unidos para evaluar la administración de la hidroxicloroquina a través de un ensayo con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo.

En India, el Grupo de Trabajo Nacional del Consejo Indio de Investigación Médica en COVID-19 ha abogado por la profilaxis extendida con hidroxicloroquina para trabajadores de la salud y contactos domésticos de la siguiente manera:

Individuos elegibles y dosis (para profilaxis):

- Trabajadores de la salud asintomáticos involucrados en la atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19: 400 mg dos veces al día el primer día, seguidos por 400 mg una vez por semana durante siete semanas.
- Contactos domésticos asintomáticos de laboratorio casos confirmados: 400 mg dos veces al día el primer día, seguidos de 400 mg una vez por semana durante tres semanas.

Sin embargo, actualmente existe una grave escasez de evidencia científica reproducible, firme y de alta calidad de la eficacia clínica de este fármaco ante el COVID-19.<sup>55</sup>

Asimismo, existe evidencia que se opone a la eficacia de la hidroxicloroquina en la prevención y el tratamiento de COVID-19. A pesar de que la hidroxicloroquina puede bloquear la infección por SARS-CoV-2 en células Vero E3 epiteliales renales, este efecto parece ser específico para este tipo de célula. Hoffman y colaboradores informaron que la hidroxicloroquina no inhibió la entrada del virus SARS-CoV-2 en las células pulmonares *in vitro*.<sup>56</sup> Además, numerosos estudios clínicos han mostrado resultados no significativos o incluso deterioro en los grupos de tratamiento con hidroxicloroquina. Chen y su grupo encontraron que no había diferencias

significativas en los pacientes con COVID-19 tratados con hidroxicloroquina en comparación con los pacientes en el grupo de control.<sup>57</sup>

Tang y colaboradores encontraron que la administración de hidroxicloroquina no resultó en una tasa de conversión negativa más alta en pacientes con COVID-19.<sup>58</sup> Un resultado similar lo informaron Mahévas y colaboradores al mostrar que la administración de hidroxicloroquina no ayudó a pacientes con COVID-19 en otro estudio clínico.<sup>59</sup> Magagnoli y su grupo informaron que el tratamiento con hidroxicloroquina + AZ no se asoció significativamente con disminución de la mortalidad de pacientes con COVID-19.<sup>60</sup> En un estudio realizado por Mallat y colaboradores, los pacientes con COVID-19 bajo tratamiento con hidroxicloroquina requirieron un tiempo de recuperación más prolongado en comparación con los pacientes del grupo control.<sup>61</sup> Otra evidencia mostró que la cloroquina e hidroxicloroquina ofrecen un beneficio limitado para la recuperación de los pacientes con COVID-19 y es poco probable que reduzcan la mortalidad de manera efectiva. El 15 de junio de 2020 la FDA revocó la autorización al uso de emergencia de la cloroquina e hidroxicloroquina para tratar a pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>62</sup> Se considera que los posibles efectos adversos en el sistema cardiovascular y otros efectos secundarios graves observados en pacientes tratados con cloroquina o hidroxicloroquina superan los potenciales beneficios en el tratamiento de COVID-19.

### MECANISMOS POTENCIALES DE LA HIDROXICLOROQUINA QUE ACTÚAN CONTRA EL COVID-19

El proceso típico de infección viral generalmente implica los siguientes pasos: endocitosis de partículas virales; transporte y desprendimiento que conducen a la liberación del genoma viral; transcripción/traducción/modificación postra-

duccional de proteínas virales y ensamblaje seguido de exocitosis. Los posibles mecanismos de la cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento y prevención de COVID-19 pueden estar relacionados con la inhibición de estos pasos.

El proceso de infección de COVID-19 está mediado por la interacción de la proteína pico (S) en el virus y ACE2 en las células huésped.<sup>63</sup> Se ha informado que la cloroquina tiene la capacidad de inhibir la glicosilación del receptor ACE2, lo que afecta directamente la propagación de la infección por SARS-CoV en las células huésped.<sup>64</sup> Además, una simulación reciente *in silico* mostró que la cloroquina e hidroxiclороquina podrían prevenir el acceso de las proteínas S a las proteínas ACE2 de la superficie de la célula huésped al interactuar con las proteínas S.<sup>53</sup> Por tanto, la inhibición de la interacción entre la proteína S y la ACE2 podría explicar parcialmente el proceso de prevención. Además, se ha demostrado que la cloroquina suprime la expresión de la proteína ensambladora de clatrina que se une a fosfatidilinositol (PICALM), lo que afecta la endocitosis de nanopartículas mediada por clatrina.<sup>65</sup> COVID-19 tiene el tamaño y la forma de nanopartículas y la disminución general de la capacidad de endocitosis ocasionada por la cloroquina e hidroxiclороquina también podría contribuir a la prevención de COVID-19.<sup>66</sup>

Después de la entrada en las células huésped, el coronavirus utiliza proteasas similares a tripsina en el lisosoma para escindir las proteínas S de la superficie y facilitar la fusión con el lisosoma de una manera dependiente del pH. La cloroquina es una molécula de base débil que se acumula en los orgánulos ácidos como los lisosomas, lo que provoca un cambio en su estado de acidificación.<sup>11</sup> El pH elevado de los lisosomas puede inhibir la actividad enzimática de las proteasas de los lisosomas y, por tanto, el proceso de infección.

La inhibición del proceso autofágico por la cloroquina e hidroxiclороquina también podría explicar los efectos en la prevención de COVID-19. El proceso de replicación viral ocurre en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico y el complejo de Golgi, que está directamente ligado a la biogénesis de autofagosomas.<sup>67</sup> Después del tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina, el pH elevado en los lisosomas inhibe el proceso autofágico, lo que podría afectar el proceso de replicación de COVID-19.<sup>68</sup>

Además, los materiales reciclados que acompañan al proceso autofágico podrían utilizarse en el proceso de nucleación de COVID-19 y la inhibición del proceso autofágico también podría detener el proceso de replicación y, por tanto, interrumpir el proceso de infección viral.

## CONCLUSIONES

La hidroxiclороquina se ha prescrito por mucho tiempo como medicamento contra la malaria y como antirreumático. Si bien la resistencia de *Plasmodium* ha restringido su prescripción en el tratamiento de la malaria, sigue teniendo un potencial de reutilización en el tratamiento de diversas enfermedades.

Este fármaco se mantiene como una buena herramienta en la terapéutica dermatológica gracias a su variedad de acciones y al perfil de seguridad favorable. No debe descuidarse, sin embargo, el riesgo de retinopatía y los efectos adversos cardiacos.

Su administración está en boga debido a la potencial acción antiviral que se origina en la alcalinidad débil de la hidroxiclороquina, que juega un papel crítico en la selección de organelos ácidos como lisosoma y endosoma para ejercer múltiples efectos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la especificidad del tipo celular,

ya que la diana terapéutica puede alterarse según los diferentes tipos de células.

La eficacia de la hidroxicloroquina en el tratamiento contra COVID-19 sigue siendo controvertida y los informes fiables de ensayos con distribución al azar doble ciego a gran escala aún son limitados. Se necesitan urgentemente estudios con diseño mejorado y evaluación del riesgo-beneficio con respecto a la administración de la cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento contra COVID-19.

## REFERENCIAS

- Browning DJ. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine BT - Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. In: Browning DJ, editor. New York, NY: Springer New York; 2014; 35–63. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0597-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0597-3_2).
- Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis* (Auckland, NZ). 2017; 7: 87-94. doi. 10.2147/PTT.S126727.
- Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology* 2015; 23 (5): 231-69. doi. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0239-y>.
- Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43 (2): 264-72. doi. 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001.
- Sachdeva M, Mufti A, Maliyar K, Lytvyn Y, et al. Hydroxychloroquine effects on psoriasis: A systematic review and a cautionary note for COVID-19 treatment. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (2): 579-86. doi. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.074>.
- Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13 (1): 77-80. doi. <https://doi.org/10.1007/s11926-010-0141-y>.
- Liu D, Li X, Zhang Y, Sum- J, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018;1685-95. doi. 10.2147/DDDT.S166893.
- Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: A mini-review. *Clin Drug Investig* 2018; 38 (8): 653-71. doi. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0656-y>.
- Raoult D, Houpihan P, Dupont H, Riss J, et al. Treatment of Q fever endocarditis: Comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 1999; 159: 167-73. doi. 10.1001/archinte.159.2.167.
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 (11): 722-7. doi. 10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- Achan J, Talisuna AO, Erhart A, Yeka A, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J* 2011; 10 (1): 144. doi. 10.1186/1475-2875-10-144
- Frosch T, Schmitt M, Bringmann G, Kiefer W, et al. Structural analysis of the anti-malaria active agent chloroquine under physiological conditions. *J Phys Chem B* 2007; 111 (7): 1815-22. doi. <https://doi.org/10.1021/jp065136j>.
- Thomé R, Lopes SCP, Costa FTM, Verinaud L. Chloroquine: Modes of action of an undervalued drug. *Immunol Lett* 2013; 153 (1): 50-7. doi. 10.1016/j.imlet.2013.07.004.
- Fan H, Ma Z, Chen J, Yang X, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of hydroxychloroquine sulfate tablets in Chinese healthy volunteers by LC-MS/MS. *Rheumatol Ther* 2015; 2 (2): 183-95. doi. 10.1007/s40744-015-0012-0.
- Tett SE, Cutler DJ, Day RO. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques. *J Pharm Sci* 1992; 81 (2): 155-9. doi. 10.1002/jps.2600810211.
- Gil J, Gil E. CYP2C8 and antimalaria drug efficacy. *Pharmacogenomics*. 2007; 8: 187-98. doi. 10.2217/14622416.8.2.187.
- Kim K-A, Park J-Y, Lee J-S, Lim S. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharm Res* 2003; 26 (8): 631-7. doi. 10.1007/BF02976712.
- Leden I. Digoxin-hydroxychloroquine interaction? *Acta Med Scand* 1982; 211 (5): 411-2. doi. 10.1111/j.0954-6820.1982.tb01971.x.
- Li X-Q, Björkman A, Andersson TB, Gustafsson LL, et al. Identification of human cytochrome P450s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 (5): 429-42. doi. 10.1007/s00228-003-0636-9.
- Projean D, Morin P-E, Tu TM, Ducharme J. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine N -demethylation in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2003; 33 (8): 841-54. doi. 10.1080/0049825031000121608.
- Walker L, Iyun A. Pharmacokinetics of chloroquine in renal insufficiency. *Afr J Med Sci* 1984; 13 (3-4): 177-82.
- Li G-D. Nucleus may be the key site of chloroquine antimalarial action and resistance development. *Med Hypotheses* 2006; 67 (2): 323-6. doi. 10.1016/j.mehy.2006.02.008.
- Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, Zhou X, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-

- lysosome fusion. *Autophagy* 2018; 14 (8): 1435–55. doi. 10.1080/15548627.2018.1474314.
24. Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *Journal of pathology, microbiology and immunology*. 2002; 110 (6): 481-9. doi. 10.1034/j.1600-0463.2002.100606.x.
  25. Willis R, Seif AM, McGwin G, Martinez-Martinez LA, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus* 2012; 21 (8): 830-5. doi. 10.1177/0961203312437270.
  26. Chen J-Q, Szodoray P, Zeher M. Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50 (1): 1-17. doi. 10.1007/s12016-015-8473-z.
  27. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, Panja A, et al. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol* 1993; 20 (5): 803-8.
  28. Bondeson J, Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin I $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  in macrophages: Implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmacol Vasc Syst* 1998; 30 (3): 357-66. doi. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(97\)00269-3](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(97)00269-3).
  29. Choubey V, Mittal S, Narang I, Sardana K. Miscellaneous agents. In: Sardana K, editor. *Systemic drugs in dermatology*. New Delhi: Jaypee Publishers, 2016.
  30. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, Kobos J, et al. Chloroquine treatment reduces the number of cutaneous HLA-DR+ and CD1a+ cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16 (2): 89-94. doi. 10.1177/0961203306075384.
  31. Wozniacka A, Salamon M, Lesiak A, McCauliffe DP, et al. The dynamism of cutaneous lupus erythematosus: mild discoid lupus erythematosus evolving into SLE with SCLÉ and treatment-resistant lupus panniculitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (7): 1176-9. doi. 10.1007/s10067-006-0310-6.
  32. Phillips-Howard PA, Ter-Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. *Drug Saf* 1995; 12 (6): 370-83. doi. 10.2165/00002018-199512060-00003.
  33. Huzly D, Schönfeld C, Beuerle W, Bienzle U. Malaria chemoprophylaxis in German tourists: A prospective study on compliance and adverse reactions. *J Travel Med* 1996; 3 (3): 148–55. doi. 10.1111/j.1708-8305.1996.tb00729.x.
  34. Petersen E, Rønne T, Rønn A, Bygbjerg I, et al. Reported side effects to chloroquine, chloroquine plus proguanil, and mefloquine as chemoprophylaxis against malaria in Danish travelers. *J Travel Med* 2000; 7 (2): 79-84. doi. 10.2310/7060.2000.00026.
  35. Taylor WRJ, White NJ. Antimalarial drug toxicity. *Drug Saf* 2004; 27 (1): 25-61. doi. 10.2165/00002018-200427010-00003.
  36. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (3): 411-9. doi. 10.1080/14740338.2017.1269168.
  37. Looareesuwan S, White NJ, Chanthavanich P, Edwards G, et al. Cardiovascular toxicity and distribution kinetics of intravenous chloroquine. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22 (1): 31-6. doi. 10.1111/j.1365-2125.1986.tb02876.x.
  38. Walker O, Salako LA, Alvan G, Ericsson O, et al. The disposition of chloroquine in healthy Nigerians after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23 (3): 295-301. doi. 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03048.x.
  39. White NJ, Watt G, Bergqvist Y, Njelesani EK. Parenteral chloroquine for treating falciparum malaria. *J Infect Dis* 1987; 155 (2): 192-201. doi. 10.1093/infdis/155.2.192.
  40. Rombo L, Bergqvist Y, Hellgren U. Chloroquine and desethylchloroquine concentrations during regular long-term malaria prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1987; 65 (6): 879-83.
  41. White NJ, Miller KD, Churchill FC, Berry C, et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. *N Engl J Med* 1988; 319 (23): 1493-500. doi. 10.1056/NEJM198812083192301.
  42. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol* 2006; 44 (2): 173-5. doi. 10.1080/15563650500514558
  43. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e698-711. doi. 10.1016/S2665-9913(20)30276-9.
  44. Rodríguez-Menchaca AA, Navarro-Polanco RA, Ferrer-Villada T, Rupp J, et al. The molecular basis of chloroquine block of the inward rectifier Kir2.1 channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (4): 1364-8. doi. doi. 10.1073/pnas.0708153105.
  45. Ohkuma S, Poole B. Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75 (7): 3327-31. doi. 10.1073/pnas.75.7.3327.
  46. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23 (2, Supplement 1): 82-91. doi. 10.1016/s0049-0172(10)80012-5.
  47. Siczekarski SB, Whittaker GR. Dissecting virus entry via endocytosis. *J Gen Virol* 2002; 83 (7): 1535-45. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-83-7-1535>.
  48. Shibata M, Aoki H, Tsurumi T, Sugiyama Y, et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: Action of chloroquine. *J Gen Virol* 1983; 64 (5): 1149-56. doi. 10.1099/0022-1317-64-5-1149.
  49. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5 (1): e00293. doi. <https://doi.org/10.1002/prp2.293>.

50. Chiang G, Sassaroli M, Louie M, Chem H, et al. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther* 1996; 18 (6): 1080-92. doi. 10.1016/S0149-2918(96)80063-4.
51. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
52. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75 (7): 1667-70. doi. 10.1093/jac/dkaa114.
53. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55 (5): 105960. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105960>.
54. Mingo RM, Simmons JA, Shoemaker CJ, Nelson EA, et al. Ebola virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus display late cell entry kinetics: Evidence that transport to NPC1<sup>+</sup> endolysosomes is a rate-defining step. *J Virol* 2015; 89 (5): 2931-43. doi. 10.1128/JVI.03398-14.
55. Indian Council of Medical Research [Internet]. Advisory on the use of Hydroxychloroquin as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection [Internet]. 2020; 1-3. Available from: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf>.
56. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 585: 588-90. doi. 10.1038/s41586-020-2575-3.
57. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J Zhejiang University (Medical Science)* 2020; 49: 215-9. doi. 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
58. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Br Med J* 2020; 369: m1849. doi. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>.
59. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020. doi. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>.
60. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med* 2020; 1: 114-127. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>.
61. Mallat J, Hamed F, Balkis M, Mohamed MA, et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. *medRxiv* 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082180v1>.
62. FDA issues emergency authorization of anti-Malaria drUG for CoronavirUS Care. Available at: <https://www.politico.com/news/2020/03/29/fda-emergency-authorization-anti-malaria-drug-155095>, cited date March 29, 2020.
63. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, 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; 71 (15): 732-9. doi. 10.1093/cid/ciaa237.
64. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2 (1): 69. doi. 10.1186/1743-422X-2-69.
65. Pelt J, Busatto S, Ferrari M, Thompson EA, et al. Chloroquine and nanoparticle drug delivery: A promising combination. *Pharmacol Ther* 2018; 191: 43-9. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.007>.
66. 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.
67. Ujike M, Taguchi F. Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. *Viruses* 2015; 7 (4): 1700-25. doi. 10.3390/v7041700.
68. Bonam SR, Muller S, Bayry J, Klionsky DJ. Autophagy as an emerging target for COVID-19: lessons from an old friend, chloroquine. *Autophagy* 2020; 1-7. doi. 10.1080/15548627.2020.1779467.