

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/342512693>

Revisión narrativa I. Cloroquina / hidroxiclороquina y azitromicina. Revisión narrativa de seguridad

Article · June 2020

CITATIONS

0

READS

270

1 author:



[Raquel Herrera Comoglio](#)

National University of Cordoba, Argentina

13 PUBLICATIONS 5 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Chapter of Pharmacovigilance [View project](#)



Chapter of Pharmacovigilance (Mann) [View project](#)

Revisión narrativa

I. Cloroquina/hidroxiclороquina y azitromicina. Revisión narrativa de seguridad

Raquel Herrera Comoglio (0000-0002-2810-1749)*.

*Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Autor para correspondencia: Raquel Herrera Comoglio, Hospital Nacional de Clínicas - Santa Rosa 1564 - Córdoba - Argentina. Número telefónico: +5493516501331;

e-mail: raquelherrera.comoglio@gmail.com; rherrera@fcm.unc.edu.ar



[©]Creative Commons

Cita: Herrera Comoglio R. Posibles terapias para COVID-19: revisión narrativa de seguridad I. Cloroquina / hidroxiclороquina y azitromicina. Lat Am J Clin Sci Med Technol. 2020 May; 2: 71-83.

Recibido: 30 de abril, 2020

Aceptado: 11 de mayo, 2020

Publicado: 15 de mayo, 2020

DOI:Número

RESUMEN

La pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 afecta a millones de personas, produciendo centenares de miles de muertes en todo el mundo y colapsando los sistemas de salud. Los derivados de la quinina cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ) —utilizados como antimaláricos y en enfermedades autoinmunes— y el antibiótico macrólido azitromicina se han propuesto como posibles terapias dirigidas a controlar la infección por SARS-CoV-2 y COVID-19; sin existir aún evidencia científica sólida. Debido a la carencia de tratamientos específicos, estas y otras terapias se utilizan rutinariamente en pacientes hospitalarios. Mientras se están desarrollando numerosos ensayos clínicos para evaluar su eficacia, los medios de comunicación y las declaraciones y posteriores decisiones de los presidentes de EE.UU. y Brasil dispararon las expectativas del público acerca del efecto de CQ/HCQ en el tratamiento de la infección. Aunque HCQ y azitromicina son fármacos conocidos a las dosis utilizadas en sus indicaciones aprobadas y son relativamente económicos, el uso en un gran número de pacientes aumenta el riesgo de frecuencia de efectos adversos. De particular importancia es el potencial para prolongar el intervalo QTc, lo que puede inducir arritmias mortales, entre ellas, *torsades de pointes* (TdP). El probable efecto hipoglucemiante de CQ/HCQ también podría causar efectos graves. En España se han notificado seis casos de efectos psiquiátricos graves en pacientes COVID-19. En este artículo presentamos una revisión de sus efectos adversos en las indicaciones aprobadas y de la emergente experiencia en el tratamiento de la infección SARS-CoV-2 y COVID-19. A 20 de mayo de 2020, y sin disponer de los resultados de los ensayos clínicos en curso, la evidencia de eficacia y efectividad de CQ/HCQ desaconseja el uso de estos fármacos fuera del marco de la investigación clínica

Palabras clave: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, prolongación de intervalo QTc, efectos adversos

ABSTRACT

The SARS-Co-2 pandemic is affecting millions of people, producing hundreds of thousands of deaths, and collapsing healthcare systems worldwide. Due to the lack of specific treatments, repurposed drugs are rou-

tinely used in in-hospital patients, though there is no sound-based scientific evidence. The quinine derivatives chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) — used as antimalarials, and in autoimmune diseases—, and the antibiotic macrolide azithromycin have been proposed as possible therapies against the SARS-CoV-2 infection and COVID-19. Shortly after this outbreak began, many clinical trials have been registered to evaluate the efficacy of CQ/HCQ, alone or combined with azithromycin, in the treatment of COVID-19 or the prevention of SARS-CoV-2 infection. In the meantime, media information about the possible use of these drugs, politic leaders' statements and further decisions concerning their efficacy soared public expectations. Both CQ/HCQ and azithromycin are relatively inexpensive and can be administered orally; adverse effects are known at doses used in approved indications. However, their use in a much more significant number of patients increases the risk of occurrence of adverse events. Notably, the potential of both drugs to prolong QTc interval raises concerns about the potentiality to lead to fatal arrhythmias, including *torsades de pointes* (TdP). The potential blood-glucose-lowering effect of CQ/HCQ could also produce serious adverse effects. The Spanish Pharmacovigilance system has received six cases of serious neuropsychiatric adverse reactions. This narrative review presents a summary of safety information of CQ/HCQ in approved indications, and the emerging experience of their use in the SARS-CoV-2 infection and COVID-19. With randomised clinical trials' results not available yet, to May 20th 2020, the evidence of efficacy and effectiveness of CQ/HCQ do not suggest a benefit of this use as a treatment of COVID-19. For these purposes, CQ/HCQ alone or in combination with azithromycin should be used only in clinical trials.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, QT interval prolongation, adverse events

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms [published online ahead of print, 2020 April 13th]. *Ear Nose Throat J.* 2020;145561320920762. doi:10.1177/0145561320920762
3. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Am J Gastroenterol.* 2020;10.14309/ajg.0000000000000664.
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.6775
5. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19): orientaciones para el público [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019. Therapeutic Options. [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
7. Horton R. Offline: COVID-19-bewildering and candour. *Lancet.* 2020;395(10231):1178.
8. ClinicalTrials.gov [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: www.clinicaltrials.gov [Retrieved on April 1-23 2020]

INTRODUCCIÓN

El coronavirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) se ha expandido rápidamente desde que se detectó el primer caso en China, en noviembre de 2019. El 31 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó el estado de alerta y el 12 de marzo de 2020 se declaró el COVID-19 como pandemia; a la fecha la cifra de infectados y muertes continúa aumentando en todo el mundo, con diferencias entre países.¹

La enfermedad por SAR-CoV-2, COVID-19, puede variar en severidad desde cuadros asintomáticos o con síntomas leves hasta insuficiencia respiratoria severa, fallo multiorgánico y desenlace fatal.²⁻⁴ Los esfuerzos de la mayoría de los países están dirigidos a prevenir el contagio mediante medidas de distancia social, confinamiento de la población y detección temprana de casos.⁵ No hay opciones terapéuticas comprobadas, se utilizan algunos fármacos aprobados para el tratamiento de otras patologías o en desarrollo para otras infecciones, y aún se carece de evidencia científica que avale un tratamiento específico.^{6,7}

El antiviral remdesivir —aún en fase experimental para otro coronavirus—, los antirretrovirales lopinavir-ritonavir utilizados en el tratamiento de la infección por virus

de inmunodeficiencia humana (VIH), el inhibidor de la interleukina 6 (IL-6) tocilizumab, el interferón, colchicina, los quinolónicos cloroquina (CQ) e hidroxycloquina (HCQ) —utilizados en el tratamiento de la malaria y en enfermedades autoinmunes— y el antibiótico macrólido azitromicina se han propuesto como tratamientos y están siendo probados en numerosos ensayos clínicos.⁸

En la práctica clínica, el uso de los tratamientos propuestos se realiza según protocolos propios y disponibilidad. La *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. autorizó el uso de emergencia del fosfato de cloroquina e hidroxycloquina (28/03/2020), y de remdesivir (01/05/2020).^{9,10}

A poco más de seis meses de la detección del primer caso en China, la evidencia proveniente de ensayos clínicos es muy escasa. Al 20 de mayo de 2020, 943 ensayos clínicos y 671 estudios observacionales registrados en www.clinicaltrials.gov estudian COVID-19, de los cuales 183 y 62 ensayos clínicos investigan el efecto de HCQ y CQ, respectivamente, en pacientes con infección o exposición SARS-CoV-2 y COVID-19. Los ensayos con HCQ, en su mayoría, evalúan el efecto de HCQ sola o en combinación para el tratamiento de COVID-19, 20 ensayos están dirigidos a evaluar su uso profiláctico. Dos ensayos clínicos se han completado con HCQ

sola (Shanghai, 30 participantes, NCT04261517) o en combinación con ritonavir/lopinavir e interferón B1 A o B (Irán, 60 participantes, NCT04343768) y ninguno con CQ, no hay estudios resultados. A esta fecha, se han registrado 16 estudios observacionales con HCQ (1 dedicado a uso profiláctico) y cuatro con CQ.

Del total de 943 ensayos clínicos, se han completado 20 estudios, y solamente nueve de ellos han investigado tratamientos (uno con anticoagulantes y los ya mencionados con HCQ), pero sus resultados aún no se han publicado.⁸

En 2005 se publicaron los resultados de un ensayo *in vitro* en el que CQ era efectiva para inhibir la diseminación del SARS-CoV en células de primates, tanto previa como posteriormente a la exposición viral.¹¹ En febrero de 2020 se publicaron los resultados de un ensayo *in vitro* en los que se demostraba la eficacia de CQ en la inhibición de la replicación viral SARS-CoV-2 tanto en pre como post-exposición, con diferencia entre la dosis efectiva y la dosis tóxica, y se propuso que HCQ debería ser también eficaz.¹² Un estudio observacional que investigó el efecto de HCQ en 26 pacientes con diagnóstico confirmado de presencia de SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo.^{13,14}

A partir de estos estudios, se permitió el uso de CQ/HCQ en EE.UU., China y otros países. La divulgación de estos resultados en medios de comunicación masiva promovió en el público la percepción de estar ante tratamientos probadamente efectivos, lo que fue reforzado por algunas asociaciones científicas y por declaraciones de líderes políticos. En la práctica, en muchos países de América Latina, donde —a diferencia de países europeos y EE.UU.— la dispensación de medicamentos se realiza muchas veces sin prescripción médica, el resultado fue masiva prescripción y demanda de HCQ y azitromicina,

que vació literalmente las estanterías de las farmacias comunitarias. En consecuencia, algunos países cambiaron la condición de venta de HCQ a “venta bajo receta archivada” (o retenida) o emitieron recomendaciones.¹⁵⁻¹⁷ En Brasil, el 20 de mayo se extendió el uso de HCQ para los pacientes con síntomas leves y moderados; varias sociedades científicas del país manifestaron su oposición a la medida. El laboratorio del ejército de ese país produce CQ para atender la demanda.¹⁸

La utilización de HCQ combinada con azitromicina en pacientes hospitalizados se basa en la falta de opciones terapéuticas y en la posibilidad de que sea un tratamiento eficaz para la infección SARS-CoV-2 y COVID. Se le ha propuesto como profiláctico y tratamiento post-exposición al SARS-CoV-2 en trabajadores de sanidad.^{19,20} Sin embargo, otros autores han advertido acerca del riesgo de alentar expectativas prematuras de eficacia y de minimizar posibles riesgos.²⁰⁻²³ También se ha propuesto el uso de azitromicina (u otros macrólidos) solos o en combinación con CQ o HCQ.²⁴ No obstante, desde hace décadas se sabe de los efectos dosis-dependientes de CQ sobre el intervalo QTc.²⁵ Los macrólidos también prolongan el intervalo QTc y aumentan el riesgo si son co-administrados con otros fármacos con potencialidad para producir este efecto.²⁶ Aunque la administración propuesta para SARS-CoV-2 y COVID-19 es corta (5-10 días), las dosis antivirales de HCQ o CQ duplican, como mínimo, las dosis diarias utilizadas en enfermedades reumáticas. La advertencia de seguridad más importante es que ambos fármacos pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc, potencialmente arritmogénico, lo cual predispone a la presentación de *torsades-de-pointes* (TdP) y a muerte súbita.^{20,22,27} Otro efecto adverso potencial a considerar en un régimen de administración corto es el efecto hipoglucemizante de CQ e HCQ.²⁷

CQ/HCQ y azitromicina para SARS-CoV-2 y COVID-19: evidencia científica

Como posible tratamiento para COVID-19, la evidencia disponible para CQ/HCQ es aún escasa y con un número de pacientes limitado.

Estudios observacionales

Dos estudios observacionales, publicados el 7 y el 11 de mayo de 2020, no encontraron diferencias en resultados clínicamente significativos (compuesto de intubación y muerte, y muerte durante hospitalización, respectivamente) en pacientes con COVID-19 tratados con HCQ.^{28,29}

- Geleris et al. realizaron un estudio observacional en 1,376 pacientes para evaluar la efectividad de HCQ vs. no uso de HCQ en pacientes con COVID-19 ingresados al hospital. La variable compuesta de valoración fue la intubación o muerte de los pacientes. La dosis de HCQ administrada fue de 1,200 mg el día 1, seguida por 400 mg diarios los siguientes 5 días. La mediana de seguimiento fue de 22.5 días. Los 811 pacientes que recibieron HCQ presentaban mayor severidad que los pacientes no tratados con HCQ. En el análisis primario

- U.S. Food and Drug Administration. Updated Letter to Industry on COVID-19 [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <https://www.fda.gov/media/136784/download>
- U.S. Food and Drug Administration. Remdesivir EUA Letter of Authorization. [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
- 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*. 2005; 2:69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115318>
- 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 Mar 1;30(3):269–71.
- 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101663.
- Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brocqui 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.
- ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. NOTATÉCNICANº66/2020/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5821187/NotaT%C3%A9cnica+sobre+inclus%C3%A3o+da+cloroquina+e+hidroxicloroquina+no+anexo+da+Portaria+344/6054f686-f5e3-4210-b5dd-67bae4502be0>.
- Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Sobre el uso de hidroxycloroquina y azitromicina en la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2: COVID-19 [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <http://www.colegio-medico.cl/wp-content/uploads/2020/03/Scan27-03-2020-125555.pdf>
- Ministerio de Salud de Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Alerta DIGEMID Nº 10-2020. RECOMENDACIONES SOBRE LA SEGURIDAD DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Upload/PDF/Alertas/2020/ALERTA_10-20.pdf
- Agencia EFE. La cloroquina, la obsesión de Bolsonaro que tumbó al ministro de Salud [Internet] 2020 [cited 2020 June 18] Available from: <https://www.efe.com/efe/america/politica/la-cloroquina-obsesion-de-bolsonaro-que-tumbo-al-ministro-salud/20000035-4247749> Acceso el 20 de mayo de 2020
- Gendrot M, Javelle E, Clerc A, Savini H, Pradines B. Chloroquine as a prophylactic agent against COVID-19? [published online ahead of print, 2020 April 12th]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105980.
- Pagliano P, Piazza O, De Caro F, Ascione T, Filippelli A. Is Hydroxychloroquine a possible post-exposure prophylaxis drug to limit the transmission to health care workers exposed to COVID-19? [published online ahead of print, 2020 March 24th]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa320.
- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432. Published 2020 Apr 8. doi:10.1136/bmj.m1432

22. Moore, N. Chloroquine for COVID-19 Infection. *Drug Saf.* 2020;43:393–394.
23. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762.
24. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K, et al. Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward? [published online ahead of print, 2020 Apr 5]. *Biosci Trends.* 2020;10.5582/bst.2020.03058.
25. Bustos MD, Gay F, Diqet B, Thomare P, Warot D. The pharmacokinetics and electrocardiographic effects of chloroquine in healthy subjects. *Trop Med Parasitol.* 1994;45(2):83–86.
26. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010;65(9):631–640.
27. Food and Drug Administration. Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19: Drug Safety Communication - FDA Cautions Against Use Outside of the Hospital Setting or a Clinical Trial Due to Risk of Heart Rhythm Problems [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use?utm_campaign=FDA%20MedWatch%20Hydroxychloroquine%20or%20Chloroquine%20for%20COVID-19&utm_medium=email&utm_source=Eloqua
28. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hipsack G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2411–2418.
29. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State [published online ahead of print, 2020 May 11th]. *JAMA.* 2020:e208630. doi:10.1001/jama.2020.8630
30. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, 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* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 6];105949. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
31. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, 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. [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1.full.pdf>
32. 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 Mar 16;14(1):72–73.
33. Borba MGS, Fonseca Almeida Val F, Souza Sampaio V, Araújo Alexandre MA, Cardoso Melo G, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857.
34. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849.

no hubo asociación significativa con el uso de HCQ y el compuesto de intubación o muerte, (hazard ratio [HR], 1.04, intervalo de confianza 95% 0.82 to 1.32), lo que fue confirmado por múltiples análisis de sensibilidad. Como resultado, las guías clínicas del centro eliminaron el tratamiento con HCQ.²⁸

- Rosemberg et al. realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico con pacientes con COVID-19 en Nueva York para evaluar la efectividad de HCQ sola, HCQ en combinación con azitromicina, azitromicina sola, o no tratamiento con estos agentes en la mortalidad intrahospitalaria. Como variable secundaria se evaluó la ocurrencia de parada cardíaca y hallazgos electrocardiográficos como arritmia o prolongación del intervalo QT. Los pacientes tratados con los fármacos del estudio presentaban tenían mayores probabilidades de ser diabéticos o de presentar mayor severidad de COVID-19. Los resultados ajustados no mostraron diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria en los cuatro grupos. Los pacientes tratados con HCQ + azitromicina tenían mayor incidencia de parada cardíaca, no así los tratados con HCQ sola o azitromicina sola.²⁹
- Un estudio observacional no comparativo, no controlado, informó los resultados de 80 pacientes con infección leve tratados con HCQ azitromicina durante al menos 3 días. Los pacientes (mediana de edad 52.5 [IQR 42-62] años) fueron tratados con 200 mg de HCQ sulfato tres veces/día durante 10 días, en combinación con azitromicina (500 mg el día 1 y 250 mg/día durante 4 días). Solamente un paciente falleció, y se mostró una disminución de la carga viral nasofaríngea, con 83% y 93% de negativización al día 7 y 8 respectivamente.¹³ Los pacientes tratados con azitromicina mostraron mejores resultados.³⁰ En este estudio el objetivo primario fue la negativización viral, lo que fue cuantificado en solamente 14 pacientes tratados con HCQ. En la población total observada, de 20 pacientes tratados con HCQ 6 pacientes discontinuaron prematuramente el tratamiento (3 derivados a cuidados intensivos, 1 fallecido, 1 que mostró intolerancia y otro que abandonó el hospital) y azitromicina. El grupo control se conformó con pacientes de otro centro que no participaron en el estudio.³⁰
- En un estudio observacional francés que reunió datos de 181 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, HCQ no demostró ser efectiva en reducir la necesidad de asistencia respiratoria, derivación a UCI o muerte. En este estudio, 84 pacientes fueron

tratados con HCQ 600 mg/día en las 48 horas de hospitalización y 97 pacientes formaron el grupo control (no HCQ). No hubo diferencias en derivación a UCI o muerte (20.2% en HCQ vs. 22.1% en el grupo control), en el fallecimiento de pacientes (2.8% en el grupo HCQ vs. 4.6% en el grupo control) o en la presentación del síndrome de distress respiratorio agudo (27.4% vs. 24.1%).³¹

Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos que se han publicado evaluaron la negativización viral. La información publicada de 10 estudios clínicos realizados en China, es que “los resultados de más de 100 pacientes (...) demostraron que el fosfato de CQ es superior al tratamiento control” en controlar la neumonía y en promover la negativización viral, sin detalles ni datos adicionales de los pacientes o los ensayos.³²

- En un estudio clínico aleatorizado (ECA) que investigó dos regímenes de dosis de CQ (600 mg dos veces/día durante 10 días vs. 450 mg dos veces/día el primer día y una vez/día los 4 días siguientes) en 81 pacientes con COVID-19 severo, la letalidad al día 13 fue de 39% en el grupo de mayor dosis y de 15% en el grupo tratado con la dosis menor. La negativización viral al día 4 fue del 22.2% (6/27).³³
- Un estudio randomizado, controlado, abierto, realizado en China incluyó a 150 pacientes con COVID-19 de intensidad leve a moderada (75 pacientes tratados con HCQ y 75 pacientes con tratamiento estándar). Los pacientes asignados a HCQ recibieron una dosis de carga de HCQ de 1,200 mg diarios durante tres días seguido de una dosis de mantenimiento de 800 mg/día hasta alcanzar dos o tres semanas. La variable principal de valoración fue la conversión negativa al día 28, analizado de acuerdo con un análisis de intención de tratar. No hubo diferencias significativas en los resultados de ambos grupos. Los pacientes del grupo HCQ presentaron más eventos adversos, con dos pacientes con eventos graves (progresión de la enfermedad e infección respiratoria).³⁴
- Dos revisiones de la evidencia disponible proveniente de ensayos clínicos han señalado que es claramente insuficiente para apoyar el uso de CQ e HCQ, y que su uso está desaconsejado.^{35,36}

Fundamento de utilización de CQ e HCQ en la infección SARS-CoV-2 y COVID-19

Tanto CQ como HCQ, por su pH básico, se acumulan en el medio ácido de lisosomas y autofagosomas de las células

fagocitarias y modifican su pH, lo que afecta la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, la presentación antigénica y el desarrollo de respuesta proinflamatoria (interleukinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa) e inmunológica humoral.³⁷ CQ e HCQ inhiben la proliferación linfocitaria provocada por mitógenos, disminuyen la quimiotaxis leucocitaria y estabilizan las membranas lisosómicas. Mediante la inhibición de la fosfolipasa A2 pueden reducir la síntesis de eicosanoides y PAF. Por último, es posible que, como en los microorganismos, interfieran en la síntesis de ADN.^{38,39}

Se ha propuesto que la HCQ puede ser eficaz para bloquear la infección viral a través del aumento de pH endosómico, lo que afecta la fusión virus-célula. También puede inhibir la infección SARS-CoV-2 mediante la activación de la p38 proteína quinasa activada por mitogénesis (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK), que está involucrada en la replicación del HCoV-229E y puede interferir con la glicosilación terminal del receptor ACE2.⁴⁰

Farmacocinética

CQ e HCQ presentan buena absorción por vía oral, se distribuyen extensamente en los tejidos, con un volumen de distribución de 100-1.000 L/kg y se concentran especialmente en hígado, bazo, pulmón, riñón y SNC. Tras la suspensión del tratamiento, la concentración tisular va disminuyendo muy lentamente. La vida media de HCQ es de 40-60 días tras la fase inicial de dosificación; durante el tratamiento crónico es de 6-7 días.

Las concentraciones plasmáticas de HCQ presentan una amplia variación interindividual.⁴¹ La CQ es metabolizada en parte por los citocromos P450, principalmente por el CYP2C8, con participación de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6, con posible contribución de CYP1A1.³⁵ Como HCQ y CQ se diferencian solamente en un solo grupo hidroxilo, es muy probable que la HCQ sea metabolizada por las mismas enzimas. Tanto CQ como HCQ se metabolizan a sus respectivos desetil metabolitos. Las variaciones en la respuesta terapéutica se han atribuido a diferencias inherentes al metabolismo hepático, lo que afecta a sus niveles plasmáticos. CQ e HCQ se eliminan por orina, el 70% de forma inalterada. Los niveles de desetil-HCQ (DHCQ) han mostrado una modesta asociación con la efectividad en la respuesta de AR.⁴²

Prolongación del intervalo Q-Tc y arritmias

La CQ tienen efecto estabilizador sobre las membranas y, al igual que los antiarrítmicos de clase I, la toxicidad

cardiaca se caracteriza por su severidad.⁴³ Previamente al uso de HCQ como posible terapia para SARS-CoV-2 y COVID-19 se han descrito varios casos:

- Un caso de taquicardia ventricular, resultado de la prolongación del intervalo QT en una paciente con ECG normal previo, entre 6 meses a 1 año tras la administración de HCQ 200 mg/día (dosis de mantenimiento) (dosis acumulada de 36-72 g).⁴⁴
- Otro caso informa de un síncope ocurrido en una paciente con LES e insuficiencia renal avanzada, en tratamiento con HCQ de 24 meses de duración; la prolongación del intervalo QT disminuyó lentamente durante una semana, tras retirar la HCQ, y, en un monitoreo de dos meses de duración no llegó a normalizarse, posiblemente debido a una miocardiopatía lúpica subyacente.⁴⁵
- Un caso informa de una taquicardia ventricular polimórfica con un intervalo QT de 800 ms, en una paciente de 91 años, en tratamiento con HCQ, amiodarona y con ingestión de otros dos derivados de quinina: sulfato de quinina para calambres y bebidas tónicas (que contienen quinina).⁴⁶
- Un caso de una paciente lúpica no adherente al tratamiento con HCQ que, tras hospitalización por insuficiencia cardiaca, retoma la terapia con HCQ. Una semana más tarde, sin síntomas, el ECG muestra inversión de ondas T y un QT y QTc de 614 y 586 ms, respectivamente.⁴⁷
- Una paciente de 43 años, con LES, nefropatía lúpica e insuficiencia cardiaca, con baja adherencia al tratamiento con HCQ, retomó el tratamiento y una semana después presentó un QT prolongado, asintomático, que se acortó tras discontinuación permanente del tratamiento con HCQ.⁴⁸
- Un estudio de 91 pacientes con LES sugiere que la prolongación del intervalo QT está relacionada con disfunción autonómica, y no encontró relación con el uso de HCQ.⁴⁹
- Un caso de sobredosis (12 g) de HCQ en una adolescente en tratamiento con fluoxetina, risperidona, lamotrigina y lisdexamfetamina dimesilato produjo hipotensión (TA 85/51), hipotasemia (3 mEq/L) y prolongación del QRS a 132 ms y del intervalo QTc a 728 ms.⁵⁰ Otro caso de sobredosis intencional (36 g) en una joven produjo taquicardia sinusal (119 lpm), QRS de 146 ms, y un intervalo QTc de 563 ms con desviación del eje a la izquierda.⁵¹
- Una revisión sistemática publicada en 2018 analizó datos de 86 artículos (127 pacientes), 65.4% mujeres, la mayoría tratada con CQ (aprox. 60%). Los

35. Qaseem A, Yost J, Ebeandia-Ikobaltzeta I, Miller MC, Abraham GM, Obley AJ, et al. Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19? *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 13 [cited 2020 Jun 18]; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M20-1998>
36. Alexander PE, Debono VB, Mammen MJ, Deng D, Brocard E, Alhazzani W, et al. COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine. *J Clin Epidemiol*. 2020;123:120-126.
37. 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):231-269.
38. Flores J. *Farmacología Humana - 6ª Ed* ISBN 9788445823163, 9788445825235
39. Danza Álvaro, Graña Diego, Goñi Mabel, Vargas Andrea, Ruiz-Irastorza Guillermo. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Abr 28]; 144(2): 232-240. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=50034-98872016000200012&lang=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012>.
40. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? [published online ahead of print, 2020 March 12th]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105938.
41. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1786-1792.
42. Munster T, Gibbs JP, Shen D, Baethge BA, Botstein GR, Caldwell J, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1460-1469.
43. Jaeger A, Raguin O, Liégeois MN. Intoxications aiguës par les antiarythmiques de la classe I et par la chloroquine [Acute poisoning by class I anti-arrhythmia agents and by chloroquine]. *Rev Prat*. 1997;47(7):748-753.
44. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173-175.
45. O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. *Case Rep Cardiol*. 2016;2016:4626279.
46. Sheehan ET, Frizzell JD, Gabaldon J, West MB. Quinine and the ABCs of Long QT: A Patient's Misfortune with Arthritis, (Alcoholic) Beverages, and Cramps. *J Gen Intern Med*. 2016;31(10):1254-1257.
47. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(5):286-288.
48. Mancano MA. Ciprofloxacin-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone; Anaphylactic Shock Due to Thrombolytic Administration; Hydroxychloroquine-Induced QT-Interval Prolongation; Complex Regional Pain Syndrome After Tetanus Toxoid Injection. *Hosp Pharm*. 2014;49(4):329-333.

49. Nomura A, Kishimoto M, Takahashi O, Deshpande GA, Yamaguchi K, Okada M. Prolongation of heart rate-corrected QT interval is a predictor of cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2014;34(5):643–647.
50. Radke JB, Kingery JM, Maakestad J, Raskowski MD. Diagnostic pitfalls and laboratory test interference after hydroxychloroquine intoxication: A case report. *Toxicol Rep.* 2019;6:1040-1046.
51. de Olano J, Howland MA, Su MK, Hoffman RS, Biary R. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. *Am J Emerg Med.* 2019;37(12):2264.e5-2264.e8.
52. Chatre C, Rouille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018;41(10):919-931.
53. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WW, Crouse EL, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(5):155–165.
54. FDA Labeling Requirements! Is Your Label FDA Compliant? Zithromax FDA Label [Internet] 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050733s043lbl.pdf.
55. Chorin E, Dai M, Shulman, E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbaiaha C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* (2020). [Internet] 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>.
56. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;10.1161/CIRCEP.120.008662.

principales efectos tóxicos agudos fueron trastornos de conducción (bloqueo de rama y bloque AV). Cuatro estudios informaron prolongación de QTc con dosis acumuladas importantes.⁵²

Prolongación de QTc en tratamientos con CQ o HCQ en combinación con azitromicina

Todos los macrólidos se asocian con prolongación del intervalo QTc, pero el riesgo es aparentemente mayor con eritromicina y claritromicina que con azitromicina.⁵³ La información de producto de Zithromax (FDA) [Pfizer Labs, 2013] incluye un ECA, controlado con placebo, en 116 voluntarios sanos que recibieron 1000 mg de CQ sola o en combinación con dosis crecientes de azitromicina (500, 1000, y 1500 mg/día). La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc en 5 (10), 7 (12), y 9 (14) ms, respectivamente. Hubo relación entre el aumento de dosis de azitromicina y la prolongación del intervalo QT en el rango de dosis 500 mg (10 ms) a 1500 mg (14 ms). No se informa la edad o el sexo de los voluntarios sanos.⁵⁴

Una revisión narrativa encontró 12 casos publicados, con predominio de sexo femenino (7/5); en los adultos sin síndrome de QT prolongado congénito no se encontró relación entre la dosis y la duración de la prolongación de QT. Los factores que contribuyeron a la prolongación del intervalo QT fueron sexo femenino, edad avanzada, enfermedad aguda, otros fármacos asociados con prolongación del intervalo QTc y TdP, hipopotasemia y bradicardia.⁵⁵

La prolongación del intervalo QT asociada al tratamiento con HCQ/CQ con o sin azitromicina se ha informado más frecuentemente desde el inicio de la pandemia COVID-19:

- Un estudio retrospectivo investigó los cambios en el intervalo QT en 84 pacientes adultos con infección de SARS-CoV-2 tratados durante 5 días con la combinación HCQ/azitromicina. La dosis de HCQ fue de 800 mg el primer día y 400 mg los 4 días siguientes; la azitromicina se administró a dosis de 500 mg/día. La prolongación máxima del intervalo QTc ocurrió entre los días 3 y 4 tras el inicio de la terapia. En el 30% de los pacientes, la prolongación del QTc fue superior a 40 ms. En 11 pacientes (13%), el QTc aumentó a más de 500 ms. No se presentaron TdP, incluso en pacientes con QTc >500 ms. Este estudio concluyó que el factor pronóstico más importante para la prolongación del intervalo QTc es la insuficiencia renal aguda, y no

el intervalo QTc basal. La creatinina basal aumentada y la administración de amiodarona mostraron efecto sobre la prolongación del intervalo QTc.⁵⁵

- Un estudio observacional prospectivo, con datos de tres hospitales del estado de Nueva York, incluyó 201 pacientes con diagnóstico o alta sospecha clínica de COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo instalado o en curso. El 95% fue tratado con HCQ y 5% con CQ; 59.2% recibió además una dosis (12.9%), de dos a cuatro dosis (22.9%) o cinco dosis (23.4%) de azitromicina; los pacientes con tratamiento crónico con CQ/HCQ fueron excluidos del estudio. El esquema terapéutico consistió en HCQ 800 mg el primer día y 400 mg los 4 días siguientes, siempre en dos dosis diarias; la azitromicina se administró a dosis de 500 mg/día. El ECG basal de los pacientes mostraba, en promedio, un QTc de 438.9 ± 25.0 ms / 439.9 ± 24.7 ms; ocho pacientes presentaron un QTc basal ≥ 500 ms. El tratamiento con CQ/HCQ prolongó el QTc un promedio de 3.9 ± 32.9 ms, mientras que el tratamiento combinado con azitromicina (todas las dosis) prolongó el QTc en 27.5 ± 44.3 respecto del valor basal. Ningún paciente presentó TdP ni se presentaron muertes por arritmias cardíacas. Siete pacientes (3.5%) necesitaron discontinuación del tratamiento debido a prolongación del QTc. Dos mujeres presentaron un QTc de 594 y 620 ms, respectivamente, y necesitaron inyección de lidocaína EV para continuar con el esquema terapéutico: una paciente al tercer día, tras dosis acumulada de 1,400 mg de HCQ y 1000 mg de azitromicina; y la otra paciente tras una sola dosis de HCQ de 400 mg.⁵⁶
- En un estudio observacional realizado en Francia, el 9.5% (8/84) de pacientes, que recibió HCQ 600 mg/día dentro de las 48 horas de su internación en el hospital, presentó modificaciones electrocardiográficas que requirieron la discontinuación de HCQ con una mediana de presentación de 4 días (rango 3-9 días) tras el inicio de la terapia. Siete pacientes presentaron aumento del intervalo QT corregido (QTc) superior a 60 ms, un paciente presentó un QTc > 500 ms. Un paciente sin otra medicación que pudiera interferir con la conducción cardíaca presentó bloqueo AV de primer grado tras dos días de tratamiento con HCQ. Otro paciente, que fue tratado con HCQ en su quinto día de internación, presentó bloqueo de rama izquierda un día después de la administración de lopinavir-ritonavir.³¹
- En un estudio clínico aleatorizado realizado en Brasil con CQ, se suspendió la rama con dosificación más alta de CQ debido al mayor número de muertes (39% vs. 15%)

en el grupo de pacientes con mayor dosis. En el grupo de mayor dosis (1200 mg/día durante 10 días), 7/37 pacientes (18.9%) presentaron intervalo QTc > 500 ms, frente a 4/36 (11.1%) en el grupo de baja dosis de CQ (900 mg el día 1 y 450 mg los siguientes 4 días).³³

Para su utilización en pacientes con COVID, se han emitido recomendaciones para minimizar los riesgos proarrítmicos de fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y que se han propuesto como tratamiento sin evidencias concluyentes de eficacia (CQ, HCQ, azitromicina, lopinavir/ritonavir)⁵⁷:

1. La discontinuación de todas las medicaciones no estrictamente necesarias que puedan aumentar el intervalo QT.
2. Los pacientes ambulatorios de bajo riesgo (sin antecedentes de prolongación de QT, síncope sin causa conocida o historia familiar de muerte súbita de causa cardíaca, con ECG normal y que no estén bajo tratamiento con fármacos con potencial de prolongar el intervalo QT) podrían recibir CQ o HCQ, combinado o no con azitromicina, sin que se les realicen ECG adicionales (ya sea al comenzar la medicación o como seguimiento) para minimizar el riesgo de contagio al personal de salud.
3. Para pacientes que no cumplen estas condiciones, o están hospitalizados, se debe realizar un ECG basal y un ionograma que incluya, en lo posible, Mg, Ca y K. Si el intervalo QTc es superior a 500 ms, se recomienda repetir el ECG tras la corrección electrolítica y discontinuación de otros fármacos que puedan contribuir a este efecto, y re-evaluar el riesgo/beneficio. Si el QT es ≥ 470 ms (hombres) o ≥ 480 ms (mujeres), pero < 500 ms, se recomienda iniciar la terapia y considerar la repetición del ECG a las 48 horas. Para pacientes con comorbilidades o polifarmacia, se debe repetir el ECG en 48 horas. En caso de que el QT aumente ≥ 60 ms o llegue a ≥ 500 ms, es necesario suspender la administración y re-evaluar el paciente con un especialista.

Hipoglucemia

La CQ aumenta la unión de insulina a sus receptores de forma pH dependiente entre pH 6.0 y pH 8.5; la unión máxima de insulina a sus receptores se realiza a un pH de aproximadamente 7.0.⁵⁸ La HCQ estabiliza los lisosomas intracelulares y retrasaría el clivaje del complejo receptor de insulina internalizado. La HCQ (y CQ) son agentes acidotrópicos, cuando la concentración intracelular de HCQ es alta, se aumenta el pH intracelular, lo

cual causa la inactivación de las enzimas proteolíticas, responsables de la degradación de la insulina; ello resulta en la recirculación de insulina en su forma activa.⁵⁸

En 2008 se publicó un caso de hipoglucemia severa (10 mg/dL) en una mujer no diabética, IMC 22.9 kg/m², con AR, que había comenzado tratamiento con HCQ un mes antes.⁵⁹ Una mujer de 80 años en tratamiento con HCQ fue hospitalizada con hipoglucemia severa, había presentado otros episodios hipoglucémicos durante 4 meses tras comenzar tratamiento con HCQ.⁶⁰ Una paciente diabética, en tratamiento con rosiglitazona e insulina glargina, presentó múltiples episodios de hipoglucemia inmediatamente después de agregar HCQ para controlar su LES.⁶¹

Se ha investigado el efecto de HCQ en ensayos clínicos, en pacientes obesos y no diabéticos. En un ensayo clínico abierto en 13 pacientes obesos (índice de masa corporal [IMC] 36.1 kg/m²), sin enfermedades inflamatorias, HCQ a dosis de 6.5 mg/kg/día mejoró el índice de sensibilidad a la insulina a las 6 semanas.⁶² En otro ensayo cruzado, controlado con placebo, se evaluó el efecto de HCQ a dosis de 6.5 mg/kg/día en 23 pacientes con AR, IMC promedio 26.0 kg/m², no se observó aumento significativo del índice de resistencia a la insulina al cabo de 8 semanas, mientras que sí se observó una pequeña reducción estadísticamente significativa en el LDL.⁶³

Un ECA doble ciego controlado con pioglitazona 15 mg estudió el efecto de HCQ 400 mg agregadas a metformina + glicemipirida/glicazida en 267 pacientes diabéticos. A las 24 semanas, los parámetros glucémicos habían disminuido en ambos grupos, y el colesterol total y LDL mostraron mayor reducción en el grupo de HCQ.⁶⁴ En un estudio transversal, en 326 pacientes, el uso de HCQ para el tratamiento de LES o AR se asoció con menores valores de glucemia en ayunas y también menores índices de resistencia a la insulina en el grupo con LES.⁶⁵ Un estudio observacional prospectivo en 250 pacientes diabéticos que no controlaban sus valores glucémicos con múltiples medicaciones orales, el uso de HCQ 400 mg durante 48 semanas produjo mejor control de la diabetes e incluso retirada de algunos otros hipoglucemiantes.⁶⁶ En un estudio de base poblacional realizado en Taiwán en pacientes con LES, el uso de HCQ se asoció con disminución del riesgo de presentar diabetes incidente, de forma dependiente a la dosis.⁶⁷

Una revisión sistemática recientemente publicada analizó los resultados de seis ensayos clínicos aleatorizados

57. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tardos R, Steinberg C, Roberts JD, et al. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society [published online ahead of print, 2020 April 8th]. *Can J Cardiol.* 2020;S0828-282X(20)30325-1.
58. Bevan AP, Christensen JR, Tikepae J, Smith GD. Chloroquine augments the binding of insulin to its receptor. *Biochem J.* 1995;311 (Pt 3):787-795.
59. Cansu DU, Korkmaz C. Hypoglycaemia induced by hydroxychloroquine in a non-diabetic patient treated for RA. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):378-379.
60. Winter EM, Schrandt-van der Meer A, Eustatia-Rütten C, Janssen M. Hydroxychloroquine as a glucose lowering drug. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0620114393.
61. Kang L, Mikuls TR, O'Dell JR. Hydroxychloroquine: a diabetic drug in disguise?. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr08.2008.0654.
62. Mercer E, Rekedal L, Garg R, Lu B, Massarotti EM, Solomon DH. Hydroxychloroquine improves insulin sensitivity in obese non-diabetic individuals. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R135.
63. Solomon DH, Garg R, Lu B, Todd DJ, Mercer E, Norton T, et al. Effect of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and lipid parameters in rheumatoid arthritis patients without diabetes mellitus: a randomized, blinded crossover trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(8):1246-1251.
64. Pareek A, Chandurkar N, Thomas N, Viswanathan V, Deshpande A, Gupta OP, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a double blind, randomized comparison with pioglitazone. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1257-1266.
65. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliot JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1136-1142.
66. Gupta A. Real-World Clinical Effectiveness and Tolerability of Hydroxychloroquine 400 Mg in Uncontrolled Type 2 Diabetes Subjects who are not Willing to Initiate Insulin Therapy (HYQ-Real-World Study). *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(6):510-519.
67. Chen YM, Lin CH, Lan TH, Chen HH, Chang SN, Chen YN, et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1244-1249.

68. Wondafraash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, Tsige AG, Adamu BA, Zewdie KA. Potential Effect of Hydroxychloroquine in Diabetes Mellitus: A Systematic Review on Preclinical and Clinical Trial Studies. *J Diabetes Res*. 2020;2020:5214751.
69. Servonnet A, Delacour H, Theffenne H, Gardet V. Les intoxications aiguës à la chloroquine: aspects cliniques et analytiques. *Ann Toxicol Anal*, 2005; 17(2): 87-94.
70. Tagwireyi D, Chingombe P, Khoza S, Maredza M. Pattern and Epidemiology of Poisoning in the East African Region: A Literature Review. *J Toxicol*. 2016;2016:8789624.
71. Marquardt K, Albertson TE. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am J Emerg Med*. 2001;19(5):420-424.
72. Ten Broeke R, Mestrom E, Woo L, Kreeftenberg H. Early treatment with intravenous lipid emulsion in a potentially lethal hydroxychloroquine intoxication. *Neth J Med*. 2016;74(5):210-214.
73. Manzo C, Gareri P, Castagna A. Psychomotor Agitation Following Treatment with Hydroxychloroquine. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4(1):6.
74. Gessner A, König J, Fromm MF. Clinical Aspects of Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1386-1394.
75. Ali SS, Jones H. 23. An adverse neuropsychiatric reaction following treatment with hydroxychloroquine: a case report. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Jun 18];2(suppl_1). Available from: https://academic.oup.com/rheumap/article/2/suppl_1/rky033.014/5104090
76. Das P, Rai A, Chopra A, Philbrick K. Psychosis likely induced by hydroxychloroquine in a patient with chronic Q fever: a case report and clinically relevant review of pharmacology. *Psychosomatics*. 2014;55(4):409-413.

y controlados, cinco estudios observacionales y cuatro estudios de cohorte, con un total de 55,776 participantes. La mayoría de los estudios mostró mejoría significativa del perfil lipídico y de los niveles de insulina, además de disminución sustancial de parámetros de glucemia, como la HbA1c, glucemia en ayunas y post-prandial.⁶⁸

Sobredosis: síntomas y tratamiento

La CQ se utiliza mayoritariamente en países africanos para el tratamiento de la malaria, las intoxicaciones por CQ son más frecuentes en África, son raras en Europa, y se deben, principalmente, a sobredosis con intención autolesiva.^{69,70} En otros países, las sobredosis de HCQ se han informado en pocas ocasiones.⁶⁹

En un adolescente que había ingerido 12 g de HCQ, la concentración urinaria de HCQ alcanzó valores de 500 mg/L y produjo interferencias con la detección de drogas de abuso (buprenorfina, cotinina, oxicodona y tetrahidrocanabinoides) y ensayos cuantitativos de microalbuminuria y mioglobulinuria; el cuadro clínico se manifestó por hipotensión y prolongación del QRS y del intervalo QTc.⁵⁰ Una joven de 20 años que ingirió 36 g de HCQ presentó TA 66 mmHg a la palpación, taquicardia (115 lpm), potasio sérico inicial de 5.3 mEq/L que disminuyó a 2.1 mEq/L una hora más tarde.⁵¹

En la sobredosis, 30 minutos tras la ingestión pueden aparecer hipotensión severa, trastornos de la conducción e hipopotasemia. Los síntomas son similares a los de intoxicación por CQ y necesitan un rápido tratamiento, basado en diazepam como anticonvulsivante, ventilación mecánica temprana, adrenalina para controlar la vasodilatación y la depresión miocárdica, tratamiento con potasio con monitorización estrecha de los valores plasmáticos y carbón activado si la ingestión ha ocurrido en la hora anterior.⁷¹ Se ha informado la posible participación de la infusión de emulsión de lípidos en pacientes intoxicados que se recuperaron.⁷²

Efectos adversos psiquiátricos

La CQ e HCQ se acumulan en los tejidos, entre ellos el cerebro, que muestra una concentración de 10 a 20 veces la concentración plasmática. Los efectos neuropsiquiátricos dependen de la capacidad de HCQ de cruzar la barrera hematoencefálica, y son desde síntomas menores (irritabilidad, nerviosismo, cambios de humor) hasta psicosis. La aparición de efectos psiquiátricos se ha relacionado con dosis superiores a 6 mg/kg/día en pacientes con antecedentes personales o familiares,

o en individuos susceptibles sin antecedentes debido a susceptibilidad individual.⁷³ Se ha postulado que los efectos neuropsiquiátricos podrían deberse a disminución de la actividad de la glicoproteína-P, un transportador de eflujo presente en diversas membranas, y que podría producirse por interacciones con fármacos inhibidores. Muchos inhibidores del CYP3A4, como claritromicina, son también inhibidores de la glicoproteína-P.⁷⁴ También se han propuesto como mecanismos la disminución de la acetilcolina y la acumulación de residuos tóxicos y metabolitos debido a la disfunción lisosomal.⁷³

Los casos publicados antes de la pandemia COVID-19 se refieren a pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con HCQ. Los pacientes con AR presentan mayor incidencia de ansiedad y depresión que la población general. A su vez, las propias enfermedades autoinmunes pueden manifestarse con síntomas psiquiátricos. Los glucocorticoides, relacionados con efectos adversos psiquiátricos, son utilizados concomitante en muchos pacientes reumáticos.

La búsqueda bibliográfica mostró los siguientes resultados de publicaciones de casos de eventos psiquiátricos asociados a tratamiento previo con HCQ, con anterioridad a la pandemia de COVID:

- Un caso de una paciente de 80 años sin antecedentes psiquiátricos, con diagnóstico de AR desde hacía 2 años y tratada anteriormente con metotrexate y prednisona, que presentó agitación psicomotora con comportamiento violento físico y verbal 10 días después tras el inicio de la terapia con HCQ 4mg/kg/día. Los síntomas remitieron tras la suspensión de HCQ y volvieron a presentarse cuando se le volvió a administrar el fármaco.⁷³
- Un caso de una paciente de 82 años con AR, que cambió su tratamiento de metotrexate a HCQ debido a una erupción cutánea. La paciente presentó alteraciones del comportamiento, anorexia y agresividad dos semanas tras el inicio de la terapia con HCQ a 200 mg/día (4 mg/kg/día). Los síntomas comenzaron a remitir tras la retirada de HCQ y desaparecieron tres meses después.⁷⁵
- Un caso de dos episodios de psicosis tras la administración de HCQ en un hombre de 43 años con fiebre Q. En el primer episodio, el paciente estaba tratado además con ciprofloxacina y doxiciclina; en ambos episodios, el cuadro remitió tras la retirada de HCQ y medicación con antipsicóticos.⁷⁶

- Un caso de una mujer con LES tratada con 200 mg/día de HCQ que presentó ideación suicida un mes después del inicio del tratamiento. Se retiró la HCQ, y tras 5 años de estabilidad, se reinició la HCQ: una semana después fue ingresada por ideación suicida e intención autolesiva y alucinaciones.⁷⁷
- Un estudio observacional naturalista evaluó ansiedad, depresión e ideación suicida en 105 pacientes con AR en tratamiento con metotrexate (n=21), leflunomida (n=42), HCQ (n=31) y agentes biológicos (n=11). No se informó medicación concomitante. En este estudio, los pacientes tratados con HCQ presentaron mayor promedio en el *score Beck Suicide Inventory* (BSI) que los tratados con metotrexate y leflunomida, pero inferior al de los tratados con agentes biológicos.⁷⁸

El 14 de mayo de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó un resumen de las notificaciones de reacciones adversas de los medicamentos utilizados en el tratamiento de COVID-19, y que fueron enviadas al FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de las sospechas de Reacciones Adversas) desde el 3 de marzo de 2020 hasta el 3 de mayo de 2020.

El FEDRA recoge datos de las sospechas de reacciones adversas ocurridas en la práctica clínica, no se incluyen eventos reportados dentro del marco de ensayos clínicos. Como dato relevante, se incluyen notificaciones de eventos psiquiátricos en seis pacientes masculinos (rango de edad 26-85 años) tratados con HCQ: tres suicidios consumados, un intento de suicidio, un cuadro psicótico y una alteración de la conducta. Cuatro pacientes no tenían antecedentes psiquiátricos, en otros dos se desconoce esta información. Cinco pacientes habían sido tratados con el esquema terapéutico de 800 g de HCQ el primer día y 400 mg los días siguientes; en el sexto la dosis de 400 mg “podía considerarse alta”. Los síntomas aparecieron entre los 2 y 5 días de iniciar el tratamiento, excepto en un caso que ocurrió a los 26 días. En un caso, el paciente estaba en tratamiento con dos medicamentos relacionados con ideación suicida. La HCQ se retiró en los tres pacientes que no fallecieron por suicidio.⁷⁹

En el marco de esta revisión se han consultado además los sitios *web* de las agencias de medicamentos de Australia (<https://www.tga.gov.au/>), EE.UU. (<https://www.fda.gov/>), Francia (<https://ansm.sante.fr/>), Italia (<https://www.aifa.gov.it/>), Reino Unido (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-health->

[care-products-regulatory-agency](https://www.hsa.gov.sg/)) y Singapur (<https://www.hsa.gov.sg/>). A 20 de mayo de 2020, en estos sitios no se encontraron alertas relacionadas con eventos psiquiátricos asociados con el uso de CQ/HCQ. Ninguno de estos sitios *web* presentó datos resumidos de efectos adversos asociados con agentes utilizados para el tratamiento o prevención del COVID-19.

Interacciones

Antiácidos y antisecretores

La disolución de CQ se alteró en presencia de antiácidos adsorbentes⁸⁰ La co-administración de antisecretores gástricos modifica la absorción de CQ e HCQ.³⁷

Paracetamol

En un estudio en seis voluntarios sanos, la inyección IM de sulfato de CQ aumentó la C_{max} , la T_{max} y el área bajo la curva (ABC) de paracetamol, lo cual sugiere cierta alteración de la excreción urinaria y biliar de los metabolitos de paracetamol, pero aparentemente sin efecto sobre su absorción o su metabolismo.³⁷ La CQ podría aumentar los niveles circulantes de aspirina, en comparación con los de su metabolito, salicilato.³¹ Al haber un solo ensayo clínico disponible, y con un número bajo de participantes africanos (Ghana), no hay elementos suficientes para considerar que paracetamol influye en los parámetros farmacocinéticos de CQ en otras poblaciones.

Insuficiencia renal

Para el tratamiento de los pacientes con LES, un grupo de consenso recomienda un reajuste de las dosis de HCQ sólo si el FG < 30 mL/kg, así como reducción de la dosis a un máximo de 3 g/kg de peso, lo que para un paciente de 63 kg representa una dosis de HCQ 200 mg/día. La HCQ se puede seguir administrando en pacientes con hemodiálisis.⁸¹

Variaciones farmacogenéticas

Tanto CQ como HCQ se metabolizan en el hígado a sus desetil metabolitos (N-desetil HCQ, DHCQ) a través de las isoformas CYP 2D6, 3A4, 3A5 y 2C8.⁸² Las variaciones en los niveles plasmáticos de HCQ que modifican su biodisponibilidad pueden deberse, en parte, a variaciones farmacogenéticas. Se ha relacionado el desarrollo de trastornos de conducción severos en una de dos pacientes de 43 y 48 años y 5 años de tratamiento con HCQ con polimorfismos del CYP2C8.⁸³

En un estudio, los pacientes con variantes farmacogenéticas del CYP2D6 con LES tratados con HCQ por al

77. Gonzalez-Nieto JA, Costa-Juan E. Psychiatric symptoms induced by hydroxychloroquine. *Lupus*. 2015;24(3):339-340.

78. Pinho de Oliveira Ribeiro N, Rafael de Mello Schier A, Ornelas AC, Pinho de Oliveira CM, Nardi AE, Silva AC. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. *Compr Psychiatry*. 2013;54(8):1185-1189.

79. Gobierno de España. Ministerio de Salud. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sospechas de reacciones adversas con tratamientos utilizados en COVID-19. [Internet] 2020 [cited 2020 June 18] Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19-2020-06-18/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/?lang=en>

80. Iwuagwu MA, Aloko KS. Adsorption of paracetamol and chloroquine phosphate by some antacids. *J Pharm Pharmacol*. 1992;44(8):655-658.

81. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, et al. Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie. Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literatur-Recherche* [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Z Rheumatol*. 2020;10.1007/s00393-020-00785-4.

82. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):184-190.

83. Saussine A, Lorient MA, Picard C, Lecerf V, Landry J, Scheer I, et al. Cardiotoxicité après un traitement au long cours par chloroquine chez deux patients lupiques [Chloroquine cardiotoxicity in long-term lupus therapy in two patients]. *Ann Dermatol Venerol*. 2009;136(6-7):530-535.

84. Naranjo MG, Rodrigues-Soares F, Peñas-Lledó EM, Tarazona-Santos E, Fariñas H, Rodeiro I, et al. Interethnic Variability in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 Genes and Predicted Drug Metabolism Phenotypes Among 6060 Ibero- and Native Americans: RIBEF-CEIBA Consortium Report on Population Pharmacogenomics. *OMICS*. 2018;22(9):575-588.
85. Table of Pharmacogenetic Associations, FDA, February 25, 2020 [Internet] 2020 [cited 2020 May 11] Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>
86. Monteiro WM, Val FF, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(5):553-568.
87. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz AL, Brito M, Peixoto HM, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar J*. 2014 February 25th;13:70.
88. Acosta T, Suárez M, Núñez V, Marín LC, Cordero A. Efecto hemolítico de la cloroquina en estudiantes deficientes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Rev Cuba Invest Bioméd* 2003, 22:180-185.
89. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):481-485.
90. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aroon WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Sep;10(5):705-14.
91. Carvalho JS. Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;58:28-41.
92. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Pisoni CN, Khamastha MA, Kim MY 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.
93. Hydroxychloroquine. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
94. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394.
95. Tönnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(3):434-442.

menos 3 meses presentaron variaciones en los niveles del metabolito HCCQ, que también se ha relacionado con la actividad de HCQ en la AR.⁸² El gen CYP2D6 es altamente polimórfico, las variaciones tienen una frecuencia diferente en distintos grupos étnicos, y la mezcla racial que cada zona de América Latina podría, teóricamente, afectar la metabolización. Se han informado variaciones muy amplias de la presencia del alelo CYP2D6*10, de actividad metabolizadora reducida, de 1.6, 2.6 en individuos con ancestros de Oceanía y Europa hasta un 45 % en asiáticos; mientras que el alelo no funcionante CYP2D6*4 presenta mayor frecuencia en los judíos Ashkenazi y en europeos (22 y 18 %), la menor frecuencia se encuentra en asiáticos (0.6%).⁸⁴ HCQ no figura en la tabla de asociaciones farmacogenéticas publicada recientemente⁸⁵; existen algunos estudios que evalúan la frecuencia de polimorfismos en distintas poblaciones de América Latina. La relevancia que estos polimorfismos podría tener, en cuanto a los efectos de HCQ, está por determinarse.

Efecto en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Las personas con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) pueden presentar hemólisis cuando son expuestos a ciertos fármacos, entre ellos CQ. La deficiencia de G-6-PD es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, las variantes G6PD A y G6PD D son las primariamente responsables de eventos hemolíticos, la mayor frecuencia se encuentra en personas del África subsahariana (G6PDA) y del área Mediterránea (G6PD D). En Argentina, Bolivia, México, Perú y Uruguay, la frecuencia de esta deficiencia es baja, pero existen estudios que registran mayor frecuencia en Curaçao, Ecuador, Jamaica, Santa Lucía, Surinam y Trinidad; mientras en ciertas áreas de Brasil, Colombia y Cuba se ha encontrado una frecuencia superior al 10 % de G6PD.^{86,87} En un estudio cubano, la administración de CQ en dosis profilácticas no produjo hemólisis en ocho estudiantes con deficiencia de G6PD.⁸⁸ En un estudio realizado en EE.UU. no hubo episodios de hemólisis en más de 700 meses de tratamiento con HCQ en 11 pacientes reumáticos con deficiencia de G6PD.⁸⁹

Uso en embarazo y lactancia

Tanto CQ como sus metabolitos HCQ atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en leche materna, lo que puede ser de utilidad en su uso como antimaláricos.³⁷ En enfermedades reumáticas y a las dosis indicadas, se considera que su uso en el embarazo y lactancia

es seguro, comparado con otras opciones como metotrexate y leflunomida.⁹⁰⁻⁹³

Retinopatía y lesiones oculares asociadas al uso de CQ e HCQ

Tanto CQ como HCQ pueden ser retinotóxicos. El riesgo depende de la dosis diaria y de la duración de uso (más frecuente en administraciones prolongadas): el riesgo de toxicidad ocular a los 5 y 10 años es inferior al 1 % y 2 % respectivamente, pero es de 20 % a los 20 años. Teniendo en cuenta una administración prolongada en las enfermedades autoinmunes, las dosis diarias máximas recomendadas son de 5 mg/kg de HCQ y de 2.3 mg/kg para CQ; ambas calculadas con base en el peso magro.^{81,94}

Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar retinopatía son: mayores dosis (> 5 mg/kg/día); insuficiencia renal con un FG < 60 mL/min; terapia adyuvante con tamoxifeno; maculopatía previa al inicio del tratamiento y tratamiento con CQ. La retinopatía es irreversible y puede continuar tras el retiro de la administración de CQ o HCQ.⁸¹ La menor toxicidad retiniana de HCQ, comparada con CQ, puede ser aparente debido a las diferentes dosis utilizadas.³⁷ La disposición corneal de CQ es mayor que la de HCQ.³⁷

Cardiomiopatía

Los efectos agudos de la estabilización de las membranas de CQ e HCQ están documentados por los efectos de intoxicaciones y la inyección IV de CQ, y se manifiestan por trastornos de conducción, efectos inotrópicos negativos y vasodilatación periférica.⁵²

Los efectos tóxicos cardíacos de CQ e HCQ son raros, pero pueden ser severos e irreversibles, incluso se han publicado dos casos que requirieron trasplante cardíaco.^{52,95}

Los efectos derivados de su uso crónico con altas dosis acumuladas estarían relacionados con la disminución de la degradación intralisosomal de proteínas, lo cual derivaría en acumulación de fosfolípidos y glucógeno, con vacuolización de miocitos.⁵² Se pueden manifestar a través de trastornos de conducción, como bloqueo de rama, bloqueo AV y cardiomiopatía, a menudo hipertrófica, fisiológicamente restrictiva, que se manifiesta con insuficiencia cardíaca.

La duración de la exposición previa al diagnóstico varía de 2 a 35 años. Los trastornos de conducción se manifestarían a partir de una exposición promedio de 7 años (720 g de dosis acumulada) y la cardiomiopatía con 14

años de exposición y una dosis acumulada de 1640 g.⁹⁵ El proceso cardíaco puede permanecer asintomático durante largo tiempo o, bien, interpretarse como complicaciones de la enfermedad reumatológica de base. En 42 pacientes con LES tratados con HCQ y prednisona, el grupo con una dosis acumulada de HCQ > 365 g se asoció con una frecuencia cardíaca en reposo menor que la del grupo de dosis acumulada < 365 g, con una diferencia estadísticamente significativa (73 ± 6 lat/min

en el grupo HCQ < 365 g y 65 ± 7 lat/min en el grupo de mayor dosis acumulada).⁹⁶

Varios autores proponen factores genéticos para el desarrollo de cardiomiopatía, tales como polimorfismos del CYP2C8, principal enzima metabolizadora de CQ e HCQ.⁸³ También se han propuesto factores genéticos como causa de la insuficiencia cardíaca en dos mellizas de 55 años tratadas con HCQ por LES.^{83,97}

96. Cairoli E, Danese N, Teliz M, Bruzzone MJ, Ferreira J, Rebella M, et al. Cumulative dose of hydroxychloroquine is associated with a decrease of resting heart rate in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*. 2015;24(11):1204–1209. doi:10.1177/0961203315580870

97. Zhao H, Wald J, Palmer M, Han Y. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy and heart failure in twins. *J Thorac Dis*. 2018;10(1):E70–E73.

CONCLUSIONES

En esta revisión se ha encontrado evidencia de:

1. Aumento de riesgo de prolongación del intervalo QTc en pacientes con COVID que fueron tratados con HCQ y azitromicina:
 - Un ECA en curso suspendió la rama de mayor dosis de CQ en pacientes con COVID severo debido a la mayor mortalidad.
 - En los dos estudios observacionales retrospectivos, de 84 pacientes tratados con HCQ cada uno, la prolongación tiene lugar en un promedio de dosis acumulada de 1800 mg (a los 3–4 días).
 - En el estudio observacional prospectivo de 201 pacientes, tanto CQ/HCQ como la combinación con azitromicina prolongaron el intervalo QTc; ningún paciente presentó TdP ni muerte cardíaca por arritmia. La prolongación de QTc fue significativamente mayor en el grupo tratado con combinación de CQ/HCQ y azitromicina que en el grupo de CQ/HCQ.
 - La información de producto de azitromicina incluye un ECA en el que se observó que la prolongación del intervalo QTc en voluntarios sanos, a dosis constante de 1000 mg de CQ, es directamente dependiente de la dosis de azitromicina.
 - No se ha estudiado el aumento de riesgo de prolongación del intervalo QTc, ya sea por interacciones o variantes farmacogenéticas de los CYP2C8 y 2D6 con CQ e HCQ; o por inhibidores del CYP3A4 para azitromicina.
2. De acuerdo con el mecanismo de acción de CQ e HCQ, estudios observacionales y ensayos clínicos que evaluaron su efecto hipoglucemiante, podría existir riesgo de hipoglucemia por administración de HCQ o CQ, especialmente en pacientes diabéticos que continúan con su medicación habitual.
3. La CQ e HCQ se acumulan en el sistema nervioso central, entre otros órganos. Los casos de efectos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedades autoinmunes (dosis 4 mg/kg/día) son raros. Se han notificado al sistema de farmacovigilancia español casos de trastornos psiquiátricos graves en seis pacientes con COVID tratados con dosis de HCQ 4 a 2 veces mayores que las utilizadas en enfermedades autoinmunes. Al día de la fecha no hay información al respecto de otros centros de farmacovigilancia.
4. La intoxicación aguda por HCQ o CQ se manifiesta por hipotensión, hipopotasemia, prolongación de QRS y del intervalo QTc.
5. El riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa parece bajo, y su frecuencia dependería de la prevalencia de esta deficiencia en cada población, de acuerdo con los rasgos hereditarios derivados de su composición étnica.
6. El riesgo de CQ/HCQ de producir lesiones oculares, retinopatía, cardiomiopatía, miopatía, neuropatía y neutropenia se ha informado fundamentalmente en tratamientos prolongados, con dosis acumuladas superiores a 100 g, lo que no se alcanza en los tratamientos propuestos para COVID-19.

Al día de la fecha, no existe evidencia sólida sobre la eficacia de CQ/HCQ, solas o en combinación con azitro-

Cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ)

CQ e HCQ son 4-aminoquinolinas con actividad antimalárica y acción inmunomoduladora, indicadas en el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) y en el lupus eritematoso sistémico (LES), lupus discoides; también se utilizan en otras enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido). CQ presenta cierta actividad antiamebílica. Ambos fármacos comparten características farmacocinéticas: amplio volumen de distribución debido a su extensa acumulación en diversos tejidos, de particular importancia en relación con sus efectos farmacológicos y tóxicos, sobre todo los de las dosis acumuladas en los tratamientos a largo plazo.

Dosis en indicaciones aprobadas

Malaria. La dosis oral de CQ en la malaria es 10 mg base/kg, 10 mg/kg a las 24 horas y 5 mg/kg a las 48 horas, o de 5 mg base/kg a las 12, 24 y 36 horas (dosis total: 25 mg base/kg). En las formas graves se administra parenteralmente la misma dosis total con el siguiente esquema: 10 mg base/kg en infusión durante

8 horas, seguida de 15 mg base/kg en 2 horas o 3.5 mg base/kg IM o SC cada 6 horas.

Artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). En adultos, la dosis de HCQ en AR es, inicialmente, una dosis única de 400-600 mg/día de HCQ, que se reduce cuando se obtiene la respuesta (generalmente de uno a tres meses, coincidente con su semivida de eliminación) a 200-400 mg/día. La dosis inicial correspondiente para la CQ es de 250 mg/día. En el lupus eritematoso se recomienda una dosis inicial de HCQ de 400 mg, 1 ó 2 veces al día y una dosis de mantenimiento de 200-400 mg/día. En niños no se recomienda, en caso de utilizarse las dosis diarias de HCQ son de 3-5 mg/kg/día, sin sobrepasar los 7 mg/kg/día.

micina, en la prevención o tratamiento de SARS-CoV-2 y COVID. La adición de azitromicina parece aumentar la prolongación del intervalo QTc. El uso de CQ/HCQ debe estar restringido a pacientes que participan en ensayos clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Prof. Gilberto Castañeda Hernández por haberme confiado esta revisión.

CONFLICTO DE INTERÉS

La autora no tiene conflicto de intereses.