

## **Consideraciones farmacológicas y toxicológicas del uso de cloroquina en el tratamiento de la COVID-19.**

**Yacelis D. Cisneros Nápoles<sup>1</sup>, André Pedro Neto<sup>2</sup>, Jurek Guirola Fuentes<sup>3</sup>, Alicia del Rosario Ramírez Pérez<sup>4</sup>, Yeny Dueñas Pérez<sup>5</sup>, Eidys Rodríguez Herrera<sup>6</sup>.**

- 1.** Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Farmacología. Máster en Educación Médica Superior. Profesora Auxiliar e Investigadora Agregada.
- 2.** Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular. Decano de la Facultad de Medicina de Malanje y Director del Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola.
- 3.** Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer en Grado Toxicología. Máster en Prevención del uso indebido de drogas. Profesor Auxiliar.
- 4.** MSc. Especialista de I y II Grados en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar.
- 5.** Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Farmacología. Máster en Educación Médica Superior. Profesora Asistente
- 6.** MSc. Especialista de I Grado en Medicina General Integral Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Asistente.

Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola.

Correo de contacto: [yacelisdcn@gmail.com](mailto:yacelisdcn@gmail.com)

## Resumen

En la actualidad, el manejo convencional de la COVID-19 continúa siendo de soporte y varía de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. Varios fármacos han sido propuestos como alternativas terapéuticas. Dentro de ellos la cloroquina y derivados. Con el objetivo de describir aspectos farmacológicos y toxicológicos de estos medicamentos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva. De acuerdo con los ensayos Solidaridad y Recovery, la hidroxiclороquina no reduce la estancia hospitalaria ni la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, la cloroquina, es más segura cuando se suministra por vía oral; en dosis apropiadas y por el tiempo recomendado. Su margen de seguridad es estrecho y una sola dosis de 30 mg/kg puede ser letal, más de 5 g administradas parenteralmente por lo común son fatales.

**Palabras clave:** Cloroquina, hidroxiclороquina, glucocorticoides, dexametasona, COVID-19.

---

**Abstract**

**Pharmacological and toxicological considerations for the use of chloroquine in the treatment of COVID-19.**

Currently, the conventional management of COVID-19 continues to be supportive and varies according to the severity of the disease. Several drugs have been proposed as therapeutic alternatives. Within them chloroquine and derivatives. In order to describe the pharmacological and toxicological aspects of these drugs, an exhaustive bibliographic search was carried out. According to the Solidaridad and Recovery trials, hydroxychloroquine does not reduce hospital stay or mortality in hospitalized patients for COVID-19, chloroquine is safer when administered orally; in appropriate doses and for the recommended time. Its margin of safety is narrow and a single dose of 30 mg / kg can be lethal, more than 5 g administered parenterally are usually fatal.

**Key words:** Chloroquine, hydroxychloroquine, glucocorticoids, dexamethasone, COVID-19.

---

## **Introducción**

La Pandemia que en el siglo XXI ha dejado millones de contagios y miles de muertes, ha desencadenado una avalancha en el uso de medicamentos, por lo que es necesario reflexionar acerca de algunos de los fármacos que se están utilizando para el combate de la COVID -19, aún sin existir evidencias científicas que justifiquen los usos terapéuticos de la mayoría de ellos.

El día 11 de marzo, la OMS declaró esta enfermedad como una pandemia, desde el inicio hasta la fecha se han alcanzado millones de casos notificados en todo el mundo. La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente. En este sentido es necesario aplicar una terapéutica en medio del desconocimiento de una entidad nosológica de fácil transmisibilidad y mortalidad considerable. Este documento pretende hacer consideraciones acerca de la farmacología y toxicología de algunos de los diversos fármacos empleados en la terapéutica de una enfermedad nueva de la que no se conoce con claridad sus características fisiopatológicas, su evolución clínica, inmunidad y pronóstico.

### **Cloroquina, derivados y COVID-19**

Varios fármacos han sido propuestos como alternativas terapéuticas para la COVID-19. En una búsqueda sistemática en MEDLINE hasta el 20 de marzo de 2020, con el fin de identificar la evidencia disponible sobre intervenciones farmacológicas para tratamiento específico de COVID-19, no se identificaron estudios que demuestren fehacientemente la eficacia y seguridad de alguna intervención farmacológica frente a COVID-19. <sup>(1)</sup>

La evidencia existente para hidroxiclороquina, procede de ensayos clínicos que reportan resultados favorables. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas, la evidencia es de muy baja certeza. No se encontraron estudios que describan el efecto terapéutico frente a COVID-19 de intervenciones con cloroquina. <sup>(1)</sup>

El 4 de junio de 2020, en respuesta a una solicitud de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, el Comité de Monitoreo de Datos independiente realizó una nueva revisión concluyendo que no hay un efecto beneficioso de la hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19. (Ensayo RECOVERY)<sup>(2)</sup>

En este estudio 1542 pacientes asignados a hidroxiclороquina y comparados con 3132 pacientes asignados a la atención habitual no hubo diferencias significativas en el desenlace primario de mortalidad a los 28 días. Tampoco hubo evidencia de efectos beneficiosos sobre la duración de la estancia hospitalaria u otros resultados. Estos datos descartan de manera convincente cualquier beneficio significativo de mortalidad por uso de hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>(2)</sup>

El 17 de junio de 2020, la OMS anunció la interrupción del grupo de tratamiento con hidroxiclороquina del ensayo Solidaridad. Los investigadores tomaron esta decisión a partir de datos probatorios obtenidos en el ensayo Solidaridad, el ensayo RECOVERY realizado en el Reino Unido y una revisión Cochrane sobre otros datos relativos a este fármaco. De acuerdo con los datos del ensayo Solidaridad (que incluyen los obtenidos en Francia en el marco del Discovery) y los resultados anunciados recientemente del ensayo británico Recovery, la hidroxiclороquina no reduce la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19, cuando se compara con el tratamiento de referencia.<sup>(3)</sup>

La cloroquina es una 4-aminoquinolina con poderosa actividad antimalárica y cierta actividad antiamebiásica (amebiasis hepática); también se ha utilizado en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes y presenta actividad antiinflamatoria útil en la artritis reumatoide como modificador de la enfermedad.<sup>(4-8)</sup>

La cloroquina empezó a administrarse en los años cuarenta y sigue utilizándose en la actualidad como agente esquizonticida sanguíneo.<sup>(3)</sup> La hidroxiclороquina, en la que uno de los sustitutos N-etil de cloroquina es  $\beta$ -hidroxilado, es esencialmente equivalente a cloroquina contra paludismo por *P. falciparum*.<sup>(6)</sup>

---

**Mecanismo de acción:**

La cloroquina es una base débil, que se concentra en las vacuolas digestivas acidas de Plasmodium susceptible, donde se une al hem y altera su fijación. A pH neutro no tiene carga, de modo que puede difundir libremente hasta el interior del lisosoma del parásito y en la vacuola digestiva produce inhibición de la desintoxicación del hemo. En el pH ácido del lisosoma, se convierte en una forma protonada que no puede atravesar la membrana y queda «atrapada» dentro del parásito. Su principal acción antipalúdica deriva de la inhibición de la hemo polimerasa, (enzima que polimeriza el grupo hemo libre a hemozoina). El grupo hemo es tóxico para el parásito e impide que utilice los aminoácidos de la proteólisis de la hemoglobina. (4)

Además la cloroquina interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos, posiblemente por una intercalación con el DNA del plasmodium, se postula también que la ferriprotoporfirina IX o la hemina liberada en la degradación de la hemoglobina en los eritrocitos parasitados pueda ser receptor para la cloroquina. El complejo fármaco-hemina afectaría la estructura de la membrana del plasmodio y causaría su muerte. Es posible que en la acción esquizontizada participen dos mecanismos su tropismo por los lisosomas del parásito y su acción sobre el pigmento hemina. Otro mecanismo sería la inhibición de la calmodulina. (7)

**Características Farmacocinéticas.**

La absorción por vía oral es buena, completa y puede aumentar si se administra con alimentos, se absorbe bien en el tubo digestivo y con rapidez en regiones intramusculares y subcutáneas.

Se distribuye ampliamente por los tejidos y se concentra en los eritrocitos parasitados. Se aísla extensivamente en tejidos, particularmente en hígado, bazo, riñón, pulmón y, en menor grado, cerebro y medula espinal. La liberación a partir de los tejidos y de los eritrocitos infectados es lenta, su fijación intensa a los tejidos ( $V_d = 150$  a  $250$  L/kg), en los que alcanza concentraciones muy superiores a las plasmáticas, contribuye a que su

eliminación del organismo sea lenta, encontrándose pequeños restos del fármaco en la orina durante meses y años. (4, 5, 6)

Las concentraciones máximas plasmáticas se logran entre 3-5 h. La vida media de cloroquina aumenta de unos pocos días a semanas, mientras que los niveles en plasma declinan. La vida media terminal fluctúa entre 30-60 días y se pueden detectar cantidades insignificantes del fármaco en la orina por años después de un esquema terapéutico. (6)

La cloroquina se une moderadamente (60%) a las proteínas del plasma. alrededor del 30% es metabolizada por las acciones de CYP hepáticos y producen dos metabolitos activos o parcialmente activos, desetilcloroquina y bisdesetilcloroquina. (5, 6)

El fármaco se excreta a través de la orina, el 70% como fármaco sin modificar y el 30% en forma de metabolitos. La eliminación es lenta, al tener la fase principal una semivida de 50 h y al persistir los residuos durante semanas o meses. (4)

La cloroquina y la desetilcloroquina sin cambios, componen más de 50 y 25% respectivamente de los productos del fármaco en la orina. Aunque la excreción urinaria es solo parcial, la insuficiencia renal grave incrementa su concentración en los tejidos, y la alcalinización de la orina favorece la excreción. (5, 6)

### **Seguridad, reacciones adversas y toxicidades**

La cloroquina generalmente es muy bien tolerada, incluso con un uso prolongado. El prurito es común, principalmente en los africanos. Las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal, la cefalea, la anorexia, el malestar general, la visión borrosa y la urticaria son poco comunes. La dosificación después de las comidas puede reducir algunos efectos adversos. Las reacciones raras incluyen hemólisis en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*), problemas de audición, confusión, psicosis, convulsiones, agranulocitosis, dermatitis exfoliativa, alopecia, blanqueamiento del cabello, hipotensión y cambios electrocardiográficos. La administración a largo plazo de altas dosis de cloroquina para las enfermedades

reumatológicas puede ocasionar ototoxicidad irreversible, retinopatía, miopatía y neuropatía periférica, pero éstas raramente se observan <sup>(8)</sup>

### **Contraindicaciones, precauciones e interacciones**

La cloroquina está contraindicada en pacientes con psoriasis o porfiria. Por lo general, no debe usarse en personas con anomalías retinianas o de campo visual o miopatía.

No se recomienda su uso en personas epilépticas o con miastenia gravis, ni en pacientes con psoriasis, en quienes puede desencadenar ataques agudos. Se debe utilizar con cautela o no administrar, en pacientes con hepatopatía avanzada o con trastornos gastrointestinales, neurológicos y hemáticos graves. Su dosis debe ajustarse en casos de insuficiencia renal. En ocasiones excepcionales, la cloroquina puede causar hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD. No se debe administrar cloroquina a pacientes con psoriasis u otra afección exfoliativa de la piel ni en la porfiria cutánea tardía. <sup>(4-7)</sup>

La cloroquina inhibe el CYP2D6 y por tanto, puede interactuar con una variedad de diferentes medicamentos. Atenúa la eficacia de la vacuna contra la fiebre amarilla cuando se administra a la misma vez. No debe ser administrada con mefloquina, porque se aumenta el riesgo de convulsiones. La cloroquina se opone a la acción de anticonvulsivos y aumenta el riesgo de arritmias ventriculares por coadministración con amiodarona o halofantrina. Incrementa los niveles plasmáticos de digoxina y ciclosporina, aumentando el riesgo de efectos tóxicos. El agente antidiarreico caolín y los antiácidos que contienen calcio y magnesio interfieren con la absorción de la cloroquina y no deben administrarse conjuntamente. <sup>(4-7, 8)</sup>

Durante el embarazo, la hidroxicloroquina es segura, la cloroquina se considera un fármaco generalmente seguro, aunque se han demostrado casos de ototoxicidad y retinopatía. Además se necesita mayor dosis del fármaco, ya que su aclaramiento es mayor. La cloroquina se considera segura en niños pequeños. <sup>(5-8)</sup>

Se debe de extremar la precaución en pacientes con síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido, cardiopatía y no se aconseja el tratamiento simultáneo con medicamentos que pueden alargar el intervalo QT del ECG,



especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente. Si el tratamiento con hidroxicloroquina se prolonga más de 5 días, se debería realizar un ECG, especialmente si concurre alguna de las circunstancias especificadas anteriormente. <sup>(4-7)</sup>

### **Dosis adultos**

Para el tratamiento de la COVID-19 en un estudio abierto aleatorizado realizado en Francia. La dosis de hidroxicloroquina fue de 200 mg 3 veces al día durante 10 días. En otros estudios también se han empleado dosis de 400 mg de hidroxicloroquina por 5 días <sup>(10)</sup>

### **Dosis pediátricas**

No está establecida dosis en el caso de infección por SARS-CoV-2. Inicialmente tratar durante 5 días, según la gravedad del paciente (duración máxima de 10 días). Debido al elevado volumen de distribución de la hidroxicloroquina se plantea la necesidad de administrar una dosis de carga en todos los casos, para lograr niveles efectivos rápidamente. Por ello, y para no aumentar toxicidad se considera adecuado emplear la misma dosis por kg de peso en todos los tramos de edad. Si se mantiene más de 5 días, monitorizar ECG. <sup>(12-14)</sup>

**Dosis tóxica:** la dosis terapéutica de fosfato de cloroquina es de 500 mg, una vez por semana, en la profilaxis de la malaria, o de 2,5 g, durante 2 días en el tratamiento de la enfermedad. Fueron registradas muertes de niños después de la ingestión de una o dos tabletas – dosis bajas de 300 mg; la dosis letal de cloroquina para un adulto es estimada entre 30 a 50 mg/kg. <sup>(16)</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

La sobredosis de leve a moderada de cloroquina provoca mareos, náuseas y vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza y trastornos de la vista (que a veces conducen a ceguera), trastornos de la audición (que a veces provocan sordera), agitación y excitabilidad neuromuscular. <sup>(16)</sup>

La sobredosis severa de cloroquina puede causar convulsiones, coma, shock y paro respiratorio o cardíaco. Se puede observar cardiotoxicidad similar a la quinidina, que incluye paro sinoauricular, contractilidad miocárdica deprimida, prolongación del QRS y / o intervalo QT, bloqueo cardíaco y arritmias ventriculares. Puede ocurrir hipopotasemia grave tanto con cloroquina como con hidroxicloroquina y puede contribuir a las arritmias.

(16)

---

## Referencias Bibliográficas

1. Huaroto F, Reyes N, et al. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). An Fac med. 2020; 81(1):71-9. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17686>
2. El estudio británico RECOVERY. Interrumpe su rama de hidroxiclороquina por falta de eficacia. <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/el-estudio-britanico-recovery-interrumpe-su-rama-de-hidroxiclороquina-por-falta-de-eficacia-47987> [Internet, 5 de junio de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2UhBnSs>
3. Hidroxiclороquina y COVID-19 <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19> de junio de 2020 | Q&A
4. Rang H.P. Paludismo y antipalúdicos. En: Rang y Dale. Farmacología. 8va ed. Elsevier. España. 2008, 2016. P. 658-666.
5. Galán M.D. y Flórez J. Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmitos y ectoparasitos. En: Farmacología Humana. Flórez, J. 6<sup>ta</sup> ed. MASSON 2014, Barcelona, España. P. 1112-1139.
6. Joseph M. Vinetz. Tratamiento farmacológico del paludismo En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13<sup>ra</sup> ed. McGRAW-HILL. Ciudad de Mexico. 2018. P.969-986.
7. Anadón A., Matrínez-Larrañaga M. R. Fármacos antiparasitarios. En: Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18<sup>va</sup> Edición. Médica panamericana. Buenos aires-Madrid. 2008. P. 893-916.
8. Philip J., Rosenthal MD Katzung, 14<sup>a</sup> ed. Pharmacology. Editorial Mc Graw Hill-Lange. p. 917.
9. Worley M. V. and Cho J. C. Lippincott Illustrated reviews. Farmacology. 7<sup>ma</sup> Ed. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2019. P. 1787-1825.
10. Covid 19. Cloroquina e hidroxiclороquina. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. [cadime.es/noticias/destacados/121-destacados-covid-](http://cadime.es/noticias/destacados/121-destacados-covid-19)

19/686-covid-19-cloroquina-e-hidroxicloroquina.html Publicado: 25 Marzo 2020

COVID-19: Cloroquina e hidroxicloroquina

- 11.** Alfie V, Augustovski F, Pichon-Riviere A, et al. Cloroquina e hidroxicloroquina en infección por COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 765, Buenos Aires, Argentina. 16 de abril. de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).
- 12.** Xueting Yao. 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 Mar 9. Oii: ciaa237. Doi: 10.1093/cid/ciaa237
- 13.** En Internet: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. Código EC 2020-001031-2. Protocolo CQ4COV19.
- 14.** Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271
- 15.** Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2014): Formulario Nacional de Medicamentos. Antimaláricos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, P. 81-89.
- 16.** Timothy E. Albertson, Cloroquina e outras aminoquinolinas. En: KENT R. OLSON. Manual de toxicología clínica. 6ta ed. The McGraw-Hill Global Education Holdings 2014. Porto Alegre : AMGH, 2014 (p.192-193).

**Recibido: 19/11/2020**

**Aceptado: 20/11/2020**

Disponible en Retel / n°62 [Septiembre 20 - ]

URL: <https://www.sertox.com.ar/es/consideraciones-farmacologicas-y-toxicologicas-del-uso-de-cloroquina-en-el-tratamiento-de-la-covid-19/>