



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.7073>

## Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o temprano de COVID-19 a base de cloroquina-hidroxicloroquina

### New perspectives for the ambulatory or early treatment of COVID-19 based on chloroquine-hydroxychloroquine.

Pedro R Cavenecia, Liz Q Mamani, Frank Sydney Fernández-Silva

Estimado editor:

En referencia al artículo “Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o precoz del COVID-19”,<sup>1</sup> encontramos un error cuando se habla de la acción de la cloroquina y la hidroxicloroquina sobre las interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22<sup>1</sup> y no es del todo correcto. Debido a que la cloroquina inhibe la expresión de ARNm de interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) en las células THP-1, reduce la liberación de IL-1 $\beta$  y reduce la expresión de TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>2</sup> Además, un estudio retrospectivo asegura esta información, donde se encontró que la cloroquina inhibe la expresión génica de IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 en células U937 infectadas con el virus dengue 2.<sup>3</sup> Encontrando aquí una relación que tiene que ver con la acción del SARS-CoV-2 en citocinas. Y se ha indicado que las concentraciones de las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IP-10 y MCP-1 están elevadas en pacientes con COVID-19.<sup>4</sup> Así que ahí encontramos la relevancia de administrar cloroquina en pacientes con COVID-19, pero, en este punto, tenemos que saber por qué administrar hidroxicloroquina en reemplazo de cloroquina y es porque la hidroxicloroquina es una aminoquinolina menos tóxica, tiene una cadena lateral N-hidroxietilo en lugar del grupo N-dietilo que la hace más soluble que la cloroquina; sin embargo, tiene el mismo efecto modulador en las células inmunitarias activadas.<sup>5</sup> Por tanto, se prefiere debido a su menor toxicidad, pero también se encontró que la hidroxicloroquina es más potente que la cloroquina

Facultad de Ciencias de la salud, EAP Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.

**Recibido:** 15 de noviembre 2021

**Aceptado:** 17 de noviembre 2021

#### Correspondencia

Frank Sydney Fernández Silva  
frank.fernandez@upsjb.edu.pe

**Este artículo debe citarse como:**  
Cavenecia PR, Mamani LQ, Fernández-Silva FS. Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o temprano de COVID-19 a base de cloroquina-hidroxicloroquina. Med Int Méx 2022; 38 (3): 736-738.



para inhibir el SARS-CoV-2 *in vitro*.<sup>6</sup> Con esto podemos ya administrarlo con otro fármacos y éste es la azitromicina.

Cuando se habla de la azitromicina, el artículo la toma como supresora de la activación de las células T CD4+ y la característica de no inhibir la CYP3A4 oxidasa.<sup>1</sup> Pero esto pasa por alto demasiada información decisiva que la hace más importante, y es que la azitromicina disminuye citocinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, CXCL-8, CXCL-9, sTNFR-1, GM-CSF y proteína C reactiva, que también son afectadas por el SARS-CoV-2,<sup>7,8</sup> y encontramos evidencia de esto en un estudio comparativo de la azitromicina con una acción más rápida frente a otros fármacos.<sup>9</sup> Entonces, no es la supresión de la activación de las células CD4+ el todo con respecto a la azitromicina.

Ahora bien, cuando hablamos de las citocinas, podemos demostrar que el tratamiento con hidroxiclороquina se ve reforzado significativamente por la azitromicina debido al COVID-19 y encontramos muchos estudios que tienen evidencia de ello, el más importante es un estudio longitudinal de marzo de 2019 a marzo de 2020 donde la azitromicina agregada a la hidroxiclороquina fue significativamente más eficiente para la eliminación del virus.<sup>10</sup>

Por último, para hablar de los riesgos de la administración de estos medicamentos, dijeron que la hidroxiclороquina y las complicaciones cardiacas son excepcionales<sup>1</sup> y no hablaron de cómo es en relación con la azitromicina. Pero encontramos un estudio que explica las complicaciones expresadas en 84 pacientes tratados con la combinación de hidroxiclороquina más azitromicina. Una prolongación notable del intervalo QT en el 30% de los pacientes y en el 11%, el intervalo aumentó a más de 500 ms, con alto riesgo de arritmia. La edad media fue de 63 años, el 74% de los pacientes eran

varones, el 65% tenían hipertensión y el 20% eran diabéticos.<sup>11</sup> Entonces, las complicaciones cardiacas no son excepcionales en los pacientes con COVID-19, porque los pacientes que tienen más mortalidad son justamente el mismo tipo de pacientes de este estudio y los más afectados por COVID-19: varones, pacientes con hipertensión y pacientes diabéticos, más exactamente, los pacientes con sobrepeso.<sup>12</sup> Y todo depende de las dosis, el tiempo de tratamiento y los protectores cardiacos.

## CONCLUSIONES

La cloroquina inhibe IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$  y reduce la liberación de IL-1 $\beta$ . Entonces, como pudimos ver, el SARS-CoV-2 aumenta las concentraciones de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IP-10 y MCP-1; es evidente que la cloroquina sirve en el tratamiento de COVID-19, inhibiendo IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  y reduciendo la liberación de IL-1 $\beta$  contra las acciones de COVID-19. Pero queda la elevación del resto de interleucinas IL-2, IL-4, IL-8, IL-17, IP-10 y MCP-1.

Acerca de la azitromicina, es un antibiótico macrólido sintético que también tiene propiedades antivirales y antiinflamatorias, incluida la supresión de IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF y GM-CSF. Por tanto, actúa perfectamente contra la exuberante respuesta inflamatoria innata debida a la COVID-19.

Hay complicaciones cardiacas sobre la administración de hidroxiclороquina con azitromicina durante largos periodos, por lo que había un punto que debe analizarse como lo hemos hecho. Tener más control de su administración en pacientes con enfermedad cardiaca.

## REFERENCIAS

1. Zúñiga B, Álvarez L, Enríquez M, Fyda J. Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o en etapas tempranas de

- COVID-19. *Med Int Méx* 2020; 36 (3): 323-331. <https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4138>.
2. Jang CH, Choi JH, Byun MS, Jue DM. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (6): 703-710. doi:10.1093/rheumatology/kei282,
  3. Randolph VB, Winkler G, Stollar V. Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein. *Virology* 1990; 174 (2): 450-458. doi:10.1016/0042-6822(90)90099-d.
  4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  5. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55 (4): 105945. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105945.
  6. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71 (15): 732-739. doi:10.1093/cid/ciaa237.
  7. Oliver ME, Hinks TS, Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol* 2021; 31: e2163. DOI: 10.1002/rmv.2163.
  8. Poschet J, Perkett E, Timmins G, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *Bio Rxiv* 2020; 008631. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.008631>.
  9. Gautret .P, Lagier. JC, Parola. P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56 (1): 105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
  10. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Bar-bhaiya C, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *medRxiv* 2020.04.02.20047050. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.
  11. Aktar S, Talukder A, Ahamad MM, Kamal AHM, Khan JR, Protikuzzaman M, et al. Machine learning approaches to identify patient comorbidities and symptoms that increased risk of mortality in COVID-19. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (8): 1383. doi:10.3390/diagnostics11081383.
  12. Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hidroxicloroquina y cloroquina en COVID-19: ¿deberían usarse como terapia estándar? *Clin Rheumatol* 2020; 39 (8): 2461-2465. doi: 10.1007 / s10067-020-05202-4.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.