

## **Cloroquina e hidroxiclороquina: Dos viejos fármacos potencialmente tóxicos, que vuelven a estar de moda**

Santiago Nogué y Ana Ferrer

Fundación Española de Toxicología Clínica

### **1.- Introducción**

Hace ya más de 400 años que se sabe que los indígenas del Perú utilizaban extractos de la corteza del árbol de la quina o cinchona (*Cinchona officinalis*) para combatir los escalofríos y la fiebre<sup>1</sup>. En 1633 se introdujo como hierba medicinal en Europa y se empezó a utilizar contra la malaria.

No fue hasta el año 1934 cuando la cloroquina se sintetizó en los laboratorios Bayer de Elberfeld (Alemania). Considerada inicialmente demasiado tóxica para uso humano, la molécula fue ignorada durante una década. Sin embargo, durante la Segunda Guerra Mundial, el gobierno de los EE.UU. patrocinó una serie de ensayos clínicos que demostraron su valor terapéutico y en 1947 se autorizó su uso en el tratamiento de la malaria. En la actualidad, la cloroquina figura en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, aunque el *Plasmodium falciparum* es cada vez más resistente a este fármaco.

Por otro lado, en 1956 se sintetizó la hidroxiclороquina, otro medicamento antimalárico con propiedades antiinflamatorias y que, como ha ocurrido también con la cloroquina, se ha utilizado en otras enfermedades como la amebiasis. Pero actualmente, sus mayores indicaciones son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el lupus discoide, la sarcoidosis y enfermedades por fotosensibilidad como la porfiria cutánea tarda.

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina están comercializadas en España. Un comprimido de Resochin<sup>®</sup> contiene 250 mg de difosfato de cloroquina, equivalentes a 155 mg de cloroquina base. En el tratamiento de la malaria en adultos, el primer y segundo día se administran 620 mg de cloroquina base (4 comprimidos) y el tercer día, 310 mg de cloroquina base (2 comprimidos).

Un comprimido de Dolquine<sup>®</sup> contiene 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina, equivalentes a 155 mg de hidroxiclороquina base. En general, la dosis inicial es de 400 a 600 mg (2 a 3 comprimidos) al día, durante un tiempo que dependerá de la respuesta del paciente. Si se produjeran efectos adversos, se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis se puede aumentar de forma gradual. Una vez se ha obtenido una respuesta

adecuada (habitualmente en unas 4-12 semanas), la dosis de mantenimiento es de unos 200-400 mg (1 o 2 comprimidos) al día.

## **2.- Cloroquina, hidroxicloroquina y COVID-19**

La epidemia iniciada en diciembre del 2019 en Wuhan (provincia de Hubei, China) por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), ha dado lugar a la pandemia de una enfermedad (COVID-19) con una morbilidad y mortalidad excepcionalmente elevada, sin que se disponga a día de hoy ni de vacuna ni de un tratamiento eficaz confirmado por la evidencia científica.

La demostración *in vitro* de que tanto la cloroquina<sup>2</sup> como la hidroxicloroquina<sup>3,4</sup> tiene una actividad anti-SARS-CoV-2, ha abierto una puerta de esperanza y ha hecho que estos fármacos se hayan introducido en los protocolos asistenciales de casi todo el mundo, incluyendo a España<sup>5</sup>, para pacientes con COVID-19 y con un cuadro clínico moderado o grave. A este tratamiento se le puede asociar lopinavir/ritonavir y/o interferón y/o otros fármacos como la azitromicina<sup>6</sup>. Los primeros resultados clínicos obtenidos parecen indicar la eficacia, tanto de la cloroquina<sup>7</sup> como de la hidroxicloroquina<sup>8</sup>.

Se ha dado la circunstancia de que algunas personas han adquirido cloroquina o derivados a través de Internet y se la han auto-prescrito para tratar un posible coronavirus, con el resultado de una intoxicación grave<sup>9</sup> o mortal<sup>10</sup>. Algunos de estos compuestos se venden para tratar el agua de los acuarios<sup>11</sup>.

## **3.- Pautas de hidroxicloroquina y cloroquina en el tratamiento del COVID-19**

No está establecida de forma definitiva la dosis de hidroxicloroquina en la infección por SARS-CoV-2. Inicialmente se recomienda tratar durante 5 días (duración máxima de 14 días). Si se mantiene más de 5 días, se recomienda bajar la dosis a la mitad.

La pauta recomendada en menores de 6 años es: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx 400 mg/día). Y en mayores de 6 años: hidroxicloroquina sulfato 10 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx 400 mg/día).

Dado que la cloroquina y la hidroxicloroquina tiene un margen terapéutico estrecho y posibilidad de interacciones farmacológicas, se resumen a continuación los efectos clínicos que deben hacer sospechar su toxicidad, así como su tratamiento.

## **4.- Efectos secundarios y toxicidad a "dosis terapéuticas"**

Como efectos secundarios de la cloroquina se han descrito náuseas y diarreas, picor, erupciones y cefaleas<sup>12</sup>. La retinopatía sólo se observa con dosis muy altas y administradas durante períodos prolongados y en los que se debe vigilar también la aparición de hipoglucemia, toxicidad hematológica y músculo-esquelética.

En relación a la hidroxiclороquina, es menos tóxica y se tolera mejor, pero a largo plazo también se ha descrito toxicidad ocular y auditiva, reacciones dérmicas, discrasias sanguíneas, así como trastornos gastrointestinales y músculo-esqueléticos<sup>13</sup>.

Se ha descrito en ambos fármacos un efecto arritmógeno con hipopotasemia y potencial bloqueo de los canales de Na y K que producen una prolongación del QT. Por ello se requiere un control del ECG, en especial si se combina con otros fármacos que produzcan prolongación del intervalo QT como los macrólidos, tacrólimus, ondansetrón, etc. Un QTc > 500 msec obligaría a suspender el tratamiento.

## **5.- Intoxicación aguda<sup>14</sup>**

### **5.1.- Dosis tóxicas**

Como se ha comentado previamente, la dosis terapéutica de cloroquina es de 6,5-10 mg/kg. Dosis superiores a los 20 mg/kg son potencialmente tóxicas y la dosis letal en los casos reportados se sitúa entre 30-40 mg/kg. Pero en la práctica clínica, la toxicidad aguda grave por cloroquina se observa a partir de los 70 mg/Kg (unos 5 g en el adulto).

No se dispone de datos concretos para la hidroxiclороquina. En estudios animales parece ser 2-3 veces menos tóxica que la cloroquina, pero la dosis letal en humanos no está bien establecida.

### **5.2.- Manifestaciones clínicas**

La intoxicación por cloroquina o hidroxiclороquina es potencialmente mortal, por cardiotoxicidad y la parada cardiorrespiratoria podría darse en menos de 1 hora tras la sobreingesta, por el efecto ionotrópico negativo y arritmogénico ligado al bloqueo de las bombas de sodio y de potasio.

En otras ocasiones, además de su efecto cardiovascular, se observan náuseas y vómitos, lesión muscular (miopatía vacuolar y mionecrosis), lesiones hepáticas y pancreáticas. También se puede producir una lesión retiniana por el desarrollo de un vasoespasmo en la arteria central de la retina, con trastornos visuales como diplopia, fotofobia, visión borrosa o ceguera irreversible. Asimismo, se describen alteraciones sobre el SNC y periférico (desmielinización segmentaria) con sordera, agitación, convulsiones y coma y, posteriormente, hipotensión, shock y paro cardiorespiratorio.

Los trastornos del ECG son el mejor índice de gravedad, pudiéndose objetivar incremento de la onda U, depresión del segmento ST y de la onda T, ensanchamiento del QRS, prolongación del QTc, bloqueo AV, trastornos de la repolarización, alteraciones de la conducción intraventricular, arritmias y asistolia o fibrilación ventricular, asociados a trastornos en la contractilidad, conductibilidad y excitabilidad, así como a la estimulación de fenómenos de reentrada. La hipokalemia es frecuente y cuanto más intensa sea, más probable es la cardiotoxicidad.

La depresión respiratoria con la cloroquina es más frecuente que con otros antipalúdicos y también se ha descrito la aplasia medular.

### **5.3.- Tratamiento**

#### **5.3.1.- Soporte general**

Las medidas de soporte y control general del paciente intoxicado son muy importantes: Constantes vitales a la llegada, ECG y monitorización e inicio del tratamiento sintomático si procede. La intubación traqueal y la ventilación mecánica, si están indicadas, no deben ser retrasadas.

Si se observa bradicardia con alargamiento del QTc y ensanchamiento QRS, la isoprenalina o aleudrina a dosis bajas (0,1-1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) es útil para aumentar la frecuencia cardíaca (no se recomienda el marcapasos) y prevenir las arritmias por reentrada.

Se debe tener especial cuidado a la hora de tratar las arritmias, debido a las múltiples interacciones de la cloroquina con los antiarrítmicos como los de clase Ia, los  $\beta$ -bloqueantes o el sulfato de magnesio. La cardioversión puede ser necesaria en caso de taquicardia ventricular o de fibrilación ventricular.

Los trastornos de conducción intraventricular (bloqueos AV) pueden responder al bicarbonato sódico intravenoso. En casos pediátricos, el protocolo indicado es un bolus de 1–2 mEq/kg. Vigilar las posibles complicaciones como alcalosis metabólica, hipokalemia e hipocalcemia.

La epinefrina es el vasopresor de elección (ver antídotos). En situaciones de shock cardiogénico refractario, se ha extendido el uso de la emulsión lipídica al 20% iv, iniciada con un bolus de 1,5 ml/Kg (100ml) seguido de la infusión continua de 0,25 ml/Kg/min (400ml) en 30 minutos. Otra alternativa ante el shock cardiogénico e independientemente de la existencia de compromiso respiratorio, es la utilización en adultos de circuitos extracorpóreos dotados de oxigenación de membrana (ECMO). Se describen dos tipos de ECMO: el veno-venoso (VV-ECMO) cuando coexiste el síndrome de distrés respiratorio (SDRA) y el arterio-venoso (AV-ECMO) si el caso se presenta sólo con shock cardiogénico. La ECMO se usa como “puente hasta la recuperación”, es decir, hasta que el tóxico se va metabolizando y eliminando. Las contraindicaciones absolutas son la hemorragia intracraneal y/o la coagulopatía incontrolable.

La asistolia requiere epinefrina iv (2 mg), con bolus suplementarios de 20 mg de diazepam y las medidas convencionales de reanimación.

La hipokaliemia se aconseja no corregirla durante las primeras horas, sobre todo las tres primeras, ya que se normalizará a medida que el fármaco vaya disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. Si se realizase un tratamiento intenso de la hipokaliemia, se podría presentar una hiperkaliemia de rebote, con aumento del efecto ionotrópico negativo y arritmogénico ya existentes por la intoxicación en sí.

### 5.3.2.- Descontaminación y eliminación

En caso de una sobreingesta aguda, para disminuir su absorción se indica la descontaminación digestiva mediante la administración de carbón activado (25 g inicial y otros 25 g al cabo de una hora) o un lavado gástrico (asegurando la protección de la vía aérea previamente).

No se indican medidas para forzar su eliminación renal ni extrarrenal por su amplio volumen de distribución.

### 5.3.3.- Antídotos

El tratamiento de esta intoxicación puede requerir dos “antídotos”: diazepam y epinefrina/adrenalina. El primero se indica a todo paciente con sospecha fundada de una ingesta de cloroquina igual o mayor a 30 mg/Kg y con presencia de uno o más de los siguientes elementos: shock, arritmias ventriculares o trastornos intraventriculares de la conducción cardiaca. Todavía no se conoce el mecanismo por el que el diazepam atenúa algunos de los efectos cardiotoxicos de la cloroquina, aunque sí se ha demostrado que el diazepam es un agonista de los receptores periféricos de las benzodiazepinas y que dichos receptores pueden estar en relación con los canales cardíacos del calcio.

El diazepam se debe administrar en forma de un bolus lento (30 min) por vía iv de 2 mg/Kg de diazepam (120 mg para un individuo de 60 Kg), seguido de una infusión continua de 1-2 mg/Kg/día, durante 48-96 horas. Estas megadosis de diazepam van a inducir una rápida depresión del estado de conciencia, con posible parada respiratoria, por lo que este tratamiento se ha de realizar en un área de enfermo crítico.

Por otro lado, la epinefrina (adrenalina) se ha mostrado, en estudios clínicos y experimentales, como el agente inotrópico, cronotrópico y vasoconstrictor de elección, y aunque no sea tampoco un antídoto en el sentido estricto de la palabra, su papel es muy destacado en las intoxicaciones graves. Por ello, los pacientes hipotensos o en shock, recibirán epinefrina a la dosis inicial de 0,25 µg/Kg/min. Progresar en la dosis hasta conseguir una buena perfusión tisular, controlando el potasio plasmático que tenderá a descender.

## Bibliografía

---

<sup>1</sup> Cloroquina. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Cloroquina>. Consultado el 27 marzo 2020.

<sup>2</sup> Cortegiani A. et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.

<sup>3</sup> Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P 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. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.

---

<sup>4</sup> Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* ( 2020) 6:16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>. Consultado el 29 marzo 2020.

<sup>5</sup> Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. 19 marzo 2020.

<sup>6</sup> Wax P, Kazzi Z, Ruha M, Megarbane B. Medical & public health considerations of chloroquine & hydroxychloroquine use during the Covid-19 pandemic. Disponible en: [https://www.acmt.net/Chloroquine\\_Webinar.html](https://www.acmt.net/Chloroquine_Webinar.html). Consultado el 29 marzo 2020.

<sup>7</sup> Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *J Antimicrobial Agents* en prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>. Consultado el 29 marzo 2020.

<sup>8</sup> Gautret P, Lagier JC, 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. En prensa, 17 marzo 2020. DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Consultado el 29 marzo 2020.

<sup>9</sup> Busari S, Adebayo B. Nigeria records chloroquine poisoning after Trump endorses it for coronavirus treatment. Disponible en: <https://edition.cnn.com/2020/03/23/africa/chloroquine-trump-nigeria-intl/index.html>. Consultado el 30 marzo 2020.

<sup>10</sup> Waldrop T, Alsup D, McLaughlin EL. Fearing coronavirus, Arizona man dies after taking a form of chloroquine used to treat aquariums. Disponible en: <https://edition.cnn.com/2020/03/23/health/arizona-coronavirus-chloroquine-death/index.html>. Consultado el 30 marzo 2020.

<sup>11</sup> Wax P, Kazzi Z, Ruha M, Megarbane B. Medical & public health considerations of chloroquine & hydroxychloroquine use during the Covid-19 pandemic. Disponible en: [https://www.acmt.net/Chloroquine\\_Webinar.html](https://www.acmt.net/Chloroquine_Webinar.html). Consultado el 29 marzo 2020.

<sup>12</sup> Galan MD, Flórez J. Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmintos y estoparásitos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Elsevierav Masson, Barcelona, 2014; 1104-26.

<sup>13</sup> Fera A. Fármacos analgésicos antipiréticos y AINEs. Antiartríticos En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Elsevierav Masson, Barcelona, 2014; 348-74.

<sup>14</sup> Xipell C, Nogué S. Cloroquina. En: *Toxicología clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología*. Elsevier, Barcelona, 2019; 419-20.