

Utilidad de la amiodarona e infección por SARS-COV-2 *Amiodarone and SARS-CoV-2 infection/COVID-19: UTILITY?*

¹Emilio Abuabara-Franco¹, ¹José Bohórquez-Rivero¹, ¹José Sáenz-López¹,
¹José Restom-Arrieta¹, ¹Isabella Uparella-Gulfo¹

¹Departamento de Medicina, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

Sr. Editor

Actualmente, el mundo enfrenta la pandemia por COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Esta enfermedad ha generado alarmantes cifras de morbilidad y por tanto ha impactado negativamente tanto a los sistemas de salud como a la economía y la política de más de 200 países en los que se han registrado casos.

Dado el impacto de este nuevo coronavirus, ha surgido la necesidad de incursionar en la búsqueda de nuevos medicamentos para combatirlo y de esta manera son múltiples los ensayos clínicos que mencionan la eficacia de diferentes fármacos, aunque ninguno de ellos exhibe una efectividad del 100%, por lo cual es necesario continuar en la búsqueda de alternativas farmacológicas¹.

Varios estudios postulan el uso plausible de la amiodarona (AMD) como tratamiento anti-SARS-CoV-2 gracias al efecto antiviral que evidenció en el SARS-CoV mediante modelos *in vitro*. Por lo tanto, este fármaco se ha señalado como una posible herramienta terapéutica^{2,3}. Para entender del efecto antiviral de la AMD es necesario conocer el ciclo de replicación del nuevo coronavirus, pues se ha demostrado que el SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, ingresa al huésped por medio de la unión de su proteína en espiga (S) al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2)⁴⁻⁶. Una vez se produce dicha unión, se desencadena una serie de cambios conformacionales en la proteína S, los cuales permiten que esta sea escindida por la

proteasa TMPRSS2. La liberación de los fragmentos de la proteína S son almacenados en el sobrenadante celular, de tal manera que se inhiben los anticuerpos neutralizantes producidos en respuesta al virus⁷⁻¹⁰.

Cuando el virus ingresa en la célula del huésped es transportado por endosomas tempranos y tardíos², y a medida que esto ocurre, la proteína S de la superficie viral es escindida aún más por las proteasas del hospedero, como por ejemplo la cathepsina L, que se activa tras la acidificación del pH endosomal, desencadena la fusión de las membranas endosómicas y virales, y termina liberando el genoma viral en el citoplasma y produciendo la replicación².

La AMD es un fármaco antiarrítmico de clase III que tiene un perfil de seguridad bien establecido y que es bastante utilizado en el campo de la cardiología en el tratamiento de arritmias supraventriculares, especialmente para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular y el mantenimiento del ritmo sinusal normal, aunque también se emplea para el tratamiento de arritmias ventriculares potencialmente mortales^{11,12}.

Una vez conocido el mecanismo de replicación del SARS-CoV y el efecto antiviral atribuido a la AMD, Stadler *et al.*³ decidieron estudiar el impacto de este fármaco en la propagación *in vitro* de dicho virus y evidenciaron la capacidad que tenía para inhibir el ciclo de vida en función de la concentración. Todas las concentraciones evaluadas disminuyeron la carga viral, pero la de 50 Mm, específicamente,



Citación: Abuabara-Franco E, Bohórquez-Rivero J, Sáenz-López J, Restom-Arrieta J, Uparella-Gulfo I. Amiodarona e infección por SARS-COV-2: Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl.2): 375-378. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.446>

Correspondencia: José de Jesús Bohórquez Rivero. Correo electrónico: josejbohorquez@gmail.com

Recibido: 29.04.20 • **Aceptado:** 30.06.20 • **Publicado en línea:** 30.06.20

logró menoscabar al virus por debajo del límite de detección (10 DICT50/mL). Los autores pensaron que la inhibición pudo deberse a la pérdida de viabilidad celular por la toxicidad del fármaco, por lo cual realizaron una evaluación que demostró que dicha viabilidad era hasta del 83% en la concentración más alta; por lo tanto, afirmaron que el efecto antiviral

de la AMD se consigue sin poner en riesgo la vida del paciente³. Este efecto se consigue dado que la AMD interfiere con la vía endocítica y detiene el ciclo de replicación viral^{2,13} (Figura 1). En síntesis, los virus se unen a los receptores ACE-2 y se internalizan por endocitosis, y la AMD se acumula en los endosomas/lisosomas y aumenta el pH de

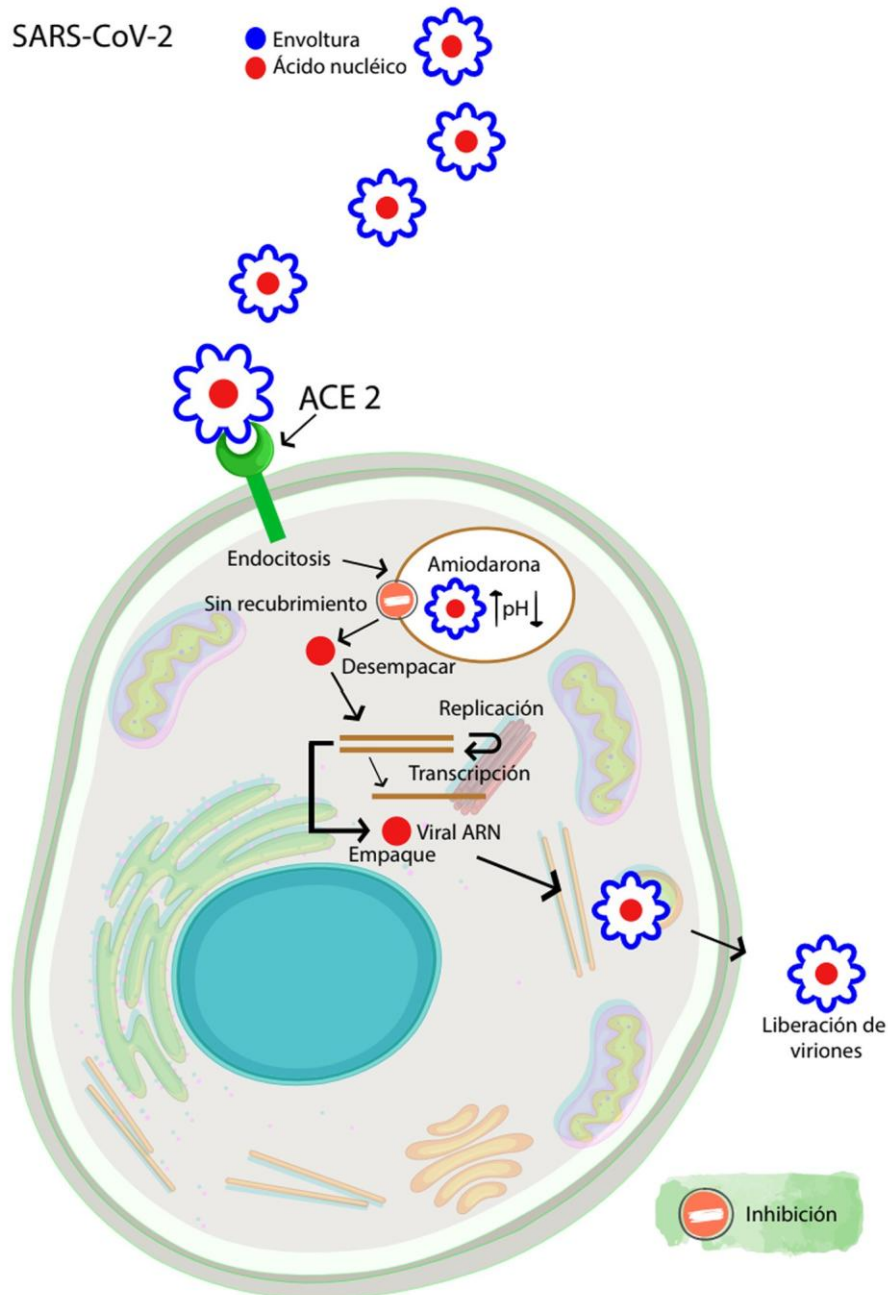


Figura 1. Mecanismo de la acción de la amiodarona en la infección por SARS-CoV-2. Fuente: Elaboración con base en Aimo *et al.*².

estos orgánulos, con lo cual bloquea la fusión de las membranas virales y endosómicas, la liberación del genoma viral en el citoplasma y, finalmente, la replicación del virus.

Tanto los endosomas como las proteasas endosomales y la catepsina L requieren un pH bajo para realizar su función¹³, y es aquí en donde la AMD ejerce su propiedad antiviral al tener la capacidad de aumentar el pH endosomal y alcalinizar el medio, inhibiendo así el tráfico del virus dentro de la célula, pues como mencionamos antes, el SARS-CoV-2 es transportado por endosomas luego de ingresar a la célula huésped. La AMD tiene la capacidad de distribuirse de forma amplia hacia diversos tejidos como el pulmonar, el cardiovascular, el renal, entre otros, que también constituyen los órganos blanco del SARS-CoV-2^{2,3,12,13}. Cabe mencionar que dicha distribución está dada por la extrema hidrofobicidad que se asocia a la acumulación de estructuras ricas en grupos de dietilamino-b-etoxi, los cuales favorecen la interacción de la AMD con orgánulos ácidos y la inhibición de la degradación de la proteína tensioactiva A (SP-A), perturbando así la distribución de las enzimas lisosómicas³.

Por lo anteriormente expuesto es que la AMD es considerada un agente lisomotrópico^{2,3}, y algunos expertos recomiendan su administración intravenosa profiláctica para mitigar el riesgo de paro cardíaco repentino tardío en pacientes infectados con el nuevo coronavirus SARS-CoV-2¹⁴.

Es importante mencionar que no solamente se ha descrito que la AMD es útil en la inhibición de la replicación viral de los coronavirus, sino que también se ha utilizado para combatir virus con características diferentes a la de los SARS-CoV/SARS-CoV-2. Por ejemplo, Gehring *et al.*¹¹, mediante un ensayo clínico, demostraron que la AMD inhibe la entrada de *filovirus* en cultivos celulares *in vitro* de pacientes tratados con arritmias previas e infectados por el virus del Ébola. De igual forma Rali & Sauer¹⁴ describieron su potencial benéfico en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.

Para finalizar, podemos decir que actualmente se conciben como opciones terapéuticas de la COVID-19 una amplia gama de fármacos pertenecientes a distintos grupos; no obstante, ninguno de estos ha sido aprobado para el tratamiento de esta enfermedad. La AMD, al igual que los otros fármacos, ha evidenciado inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 en modelos *in vitro*; sin embargo; conocemos que el resultado de este proceso puede verse distorsionado al ser extrapolado al contexto clínico. Por consiguiente, consideramos necesario que se realicen más ensayos clínicos que permitan validar o descartar el posible papel de la AMD en el ciclo de replicación de la infección por SARS-CoV-2, pues podría constituir una alternativa terapéutica eficaz para COVID-19.

Referencias

1. Abuabara-Franco E, Bohórquez-Rivero J, Restom-Arrieta J, Sáenz-López J, Correa-Guero J, Mendoza-Paternina C. Consideraciones actuales de antimaláricos en la infección por SARS-CoV-2 y su impacto. *Rev. Colomb. Nefrol*; 2020 [citado 2020 Jul];7(Supl.2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/406>.
2. Aimò A, Baritussio A, Emdin M, Tascini C. Amiodarone as a possible therapy for coronavirus infection. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1177/2047487320919233>.
3. Stadler K, Ha HR, Ciminale V, Spirli C, Saletti G, Schiavon M, et al. Amiodarone alters late endosomes and inhibits SARS coronavirus infection at a post-endosomal level. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;39(2):142-9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0217OC>.
4. Guo Y, Cao Q, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
5. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*; 2020;55(6):105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>.
6. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>.
7. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
8. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29 <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>.
9. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
10. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105960. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105960>.
11. Gehring G, Rohrmann k, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F, et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2123-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dku091>.
12. Bohorquez-Rivero JJ, Alvear.Orózcó AS, Rivera-Moreno MM, Rivera.Moreno E, Restom-Arrieta JG. Amiodarona y su Papel en la Disfunción Tiroidea: La Importancia del Conocimiento y Seguimiento. *Archivos de Medicina*. 2019;15:4(6). <https://doi.org/10.3823/1420>.
13. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020;144:213-21. <https://doi.org/10.1159/000507305>.
14. Rali AS, Sauer AJ. COVID-19 Pandemic and Cardiovascular Disease. *US Cardiology Review*. 2020;14:E01. <https://doi.org/10.15420/usc.2020.14>.