

Potencial efecto antiviral de la clorpromazina en tiempo de coronavirus

Potential antiviral effect of chlorpromazine in the time of coronavirus

Joshep Revilla-Zúñiga^{1,2,a}, José Revilla-Urquiza^{3,4,5,a}

Señores Editores:

La Organización Mundial de la Salud declaró el 11 de marzo de 2020 al coronavirus como una pandemia (1). El patógeno causante del COVID-19 es una de las siete especies de coronavirus que infecta a las personas, el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, o SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés (2). Los coronavirus son virus envueltos con un genoma de ARN de cadena sencilla de sentido positivo. La proteína espiga del coronavirus tiene un rol esencial en la unión a receptores y la determinación del tropismo en el huésped, junto con la capacidad de transmisión. Esta proteína se divide en el dominio S1, responsable de la unión a receptores, y del dominio S2, responsable de la fusión a membranas celulares (3).

Con respecto al contexto de los hospitales psiquiátricos y el coronavirus, existe un mayor riesgo de infección por las características que poseen, como son los ambientes cerrados y congestionados, que no cuentan con los estándares necesarios para el aislamiento en un cuadro infeccioso respiratorio, como son los dispositivos de presión negativa. Dentro de las características de los pacientes hospitalizados están la disminución de la percepción de cambios en el ambiente, la carencia de un sentido de auto-protección y la dificultad de cooperar con las medidas de auto-aislamiento para evitar la propagación del virus (4).

Se ha encontrado que la prevalencia de formas sintomáticas y severas de coronavirus en pacientes psiquiátricos está alrededor del 4%, en comparación con la prevalencia en profesionales de la salud, que está alrededor del 14% (5). La hipótesis que se plantea es el efecto antiviral que podrían brindar los antipsicóticos, como la clorpromazina. Este antipsicótico típico, es un derivado de la fenotiazina, sintetizado en 1951 y aprobado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en 1957 (6).

Uno de los mecanismos que explicaría su efecto antiviral es la inhibición de la endocitosis mediada por clatrina (5). La endocitosis es un proceso celular que consiste en la invaginación de la membrana plasmática, formando así una vesícula que permite el ingreso de solutos, moléculas y partículas al interior de la célula. Uno de los componentes que cubren a la vesícula es la clatrina, que es un complejo proteico formado por tres cadenas ligeras y tres cadenas pesadas, constituyendo una unidad llamada el trípode de clatrina. Hay proteínas adaptadoras que permiten el reclutamiento de este complejo a la membrana plasmática, como es el complejo AP-2 (proteína adaptadora 2, por sus siglas en inglés). Este complejo AP-2 (conformado por cuatro subunidades) interactúa con la clatrina a través de su subunidad b2, estimulando su polimerización, lo cual genera una malla de clatrina que cubre la vesícula. La fisión de la vesícula cubierta con clatrina es controlada por la GTPasa dinamina, a través de la formación y subsecuente constricción de un collar o hélix alrededor del cuello de las vesículas endocíticas nacientes (7,8).

¹ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi". Lima, Perú.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Tacna, Perú

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada de Tacna. Tacna, Perú.

⁵ Hospital Regional "Hipólito Unanue". Tacna, Perú.

^a Psiquiatra.

La clorpromazina se une directamente a membranas celulares debido a su naturaleza anfipática catiónica. Este antipsicótico inhibe el reciclaje del receptor LDL, que es una proteína de membrana. Esto interfiere con el complejo AP-2, causando que se traslade de la membrana plasmática a los endosomas, con lo cual su ausencia en la membrana plasmática dificulta el proceso de endocitosis (9). Otro de los mecanismos de inhibición de la endocitosis mediada por clatrina es la inhibición de la GTPasa dinamina, sobre todo de las isoformas I y II (la dinamina I se encuentra solamente en células neuronales o neurosecretoras, mientras que la dinamina II está ampliamente expresada en todos los tejidos) (8,10). Todos estos efectos finalmente inhiben el ingreso a la célula de otras partículas, como son los virus.

El SARS-CoV utiliza como mecanismo de ingreso a las células la endocitosis mediada por clatrina. Se ha demostrado que la clorpromazina inhibe el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, por sus siglas en inglés) y el SARS-CoV (11,12). Otra de las ventajas de la clorpromazina es su biodistribución, ya que sus niveles pueden llegar a estar de 20 a 200 veces más altos en los pulmones que en la sangre, así como en la saliva, que llega de 20 a 60 veces más altos que en el plasma (5). Esto sería beneficioso contra el SARS-CoV-2 por su tropismo respiratorio, así como disminuiría el contagio por las altas concentraciones en la saliva.

Si bien no hay estudios todavía de la efectividad de la clorpromazina en el SARS-CoV-2 por la incipiente información sobre este virus, los hallazgos en su predecesor nos brindan un panorama que puede ser alentador. Así también brinda una posibilidad del uso de este antipsicótico antiguo en pacientes con cuadros psicóticos con un diagnóstico de SARS-CoV-2 por el efecto antipsicótico y el potencial efecto antiviral.

Correspondencia:

Joshep Revilla Zúñiga
 Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”
 Jr. Eloy Espinoza 709. Urb. Palao. San Martín de Porres. Lima 15102. Lima, Perú.
 Correo electrónico: joshep.revilla.z@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. COVID-19 situation reports. Ginebra: World Health Organization; 2020. (Fecha de acceso: 28 de mayo del 2020). Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727–33.
3. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 2020;14(2):126-35.
4. Zhu Y, Chen L, Ji H, Xi M, Fang Y, Li Y. The risk and prevention of novel coronavirus pneumonia infections among inpatients in psychiatric hospitals. *Neurosci Bull.* 2020;36(3):299–302.
5. Plaze M, Attali D, Petit A-C, Blatzer M, Simon-Loriere E, Vinckier F, et al. Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19 : étude reCoVery. *L'Encéphale.* 2020; por publicarse. (Fecha de acceso: 28 de mayo del 2020). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700620300798> 03/06/2020
6. Boyd-Kimball D, Gonczy K, Lewis B, Mason T, Siliko N, Wolfe J. Classics in Chemical Neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(1):79–88.
7. Gutiérrez M, López S. Mecanismo de entrada de los virus: una manera de conocer la célula. *Tipica.* 2010; 26(131):26–34.
8. Harper CB, Popoff MR, McCluskey A, Robinson PJ, Meunier FA. Targeting membrane trafficking in infection prophylaxis: Dynamin inhibitors. *Trends Cell Biol.* 2013;23(2):90–101.
9. Wang LH, Rothberg KG, Anderson RGW. Mis-assembly of clathrin lattices on endosomes reveals a regulatory switch for coated pit formation. *J Cell Biol.* 1993;123(5):1107–17.
10. Daniel JA, Chau N, Abdel-Hamid MK, Hu L, von Kleist L, Whiting A, et al. Phenothiazine-derived antipsychotic drugs inhibit dynamin and clathrin-mediated endocytosis. *Traffic.* 2015;16(6):635–54.
11. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4875–84.
12. Dyal J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4885–93.