

ANTIMALÁRICOS

José Félix Restrepo S.

LA cloroquina y la hidroxiclороquina son 4-aminoquinolonas que se utilizan en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, especialmente de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, desde principios de los años cincuenta; son los únicos antimaláricos que se utilizan en la práctica clínica diaria. Difieren entre sí únicamente por la sustitución de un grupo hidroxietil por un etil en el aminonitrógeno terciario de la cadena lateral de la cloroquina (figura 28.1). La hidroxiclороquina es la más prescrita en los Estados Unidos; en Latinoamérica se utiliza más la cloroquina, posiblemente, por las limitaciones económicas de nuestros países.

Estos medicamentos se derivan de la corteza del árbol peruano de la quina. Los agentes activos, la cinchonina y la quinina, fueron aislados por Pelletier y Caventau en 1820.¹ Posteriormente, se desarrollaron la cloroquina y la hidroxiclороquina con el ánimo de minimizar la toxicidad por antimaláricos. En 1959, Hobbs *et al.*² reconocieron que el tratamiento prolongado con estos fármacos inducían toxicidad retiniana, lo que condujo a una disminución importante de su uso.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de ambas sustancias se caracteriza por su extensa acumulación en los tejidos, con grandes volúmenes de distribución, lo cual las lleva a tener vida media prolongada. Las células mononucleares tienen mayor concentración que los neutrófilos. Se localizan intracelularmente en los lisosomas y, también, alcanzan altas concentraciones en los tejidos pigmentarios del ojo. Para alcanzar niveles estables en el plasma se necesitan 3 a 4 meses, aproximadamente, lo cual puede explicar su acción terapéutica retardada.² Se absorben rápidamente después de la administración oral en 74%, aproximada-

mente, y el promedio de absorción para una dosis de 200 mg de hidroxiclороquina varía entre 1,9 y 10 horas.³

La mayor parte del medicamento absorbido se excreta en la orina sin ningún cambio, y una pequeña porción se metaboliza. Aproximadamente, el 8% se puede encontrar en las heces. Pequeñas cantidades de cloroquina se pueden encontrar en el plasma, los eritrocitos y la orina, incluso, 5 años después de la última dosis.⁴ Se ha propuesto que los niveles séricos óptimos para la hidroxiclороquina están entre los 700 y los 2.100 ng/ml para la artritis reumatoide, sin que se haya establecido definitivamente el rango.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de estos medicamentos es desconocido. Se ha propuesto que tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina incrementan el pH en las va-

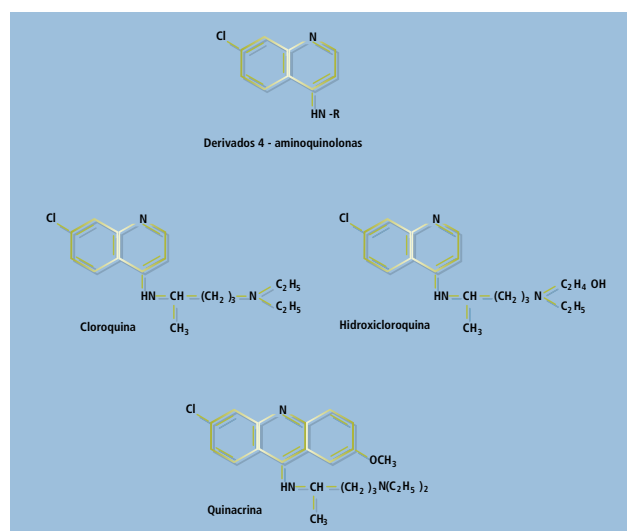


FIGURA 28.1. Composición química de la cloroquina y la hidroxiclороquina.

cuolas intracelulares y alteran el proceso de degradación de las proteínas por las hidrolasas ácidas de los lisosomas, el ensamblaje de las macromoléculas en los endosomas y las modificaciones postraslacionales de proteínas en el aparato de Golgi, todo lo cual conduce a una interferencia con el procesamiento antigénico en los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos. Los compartimentos citoplasmáticos ácidos se requieren para que la proteína antigénica sea digerida y se acople con las cadenas alfa y beta del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Como resultado, los antimaláricos disminuyen la formación de los complejos de proteínas del CMH y los péptidos antigénicos que se requieren para estimular a los linfocitos T CD4+ y se produce una disminución en la respuesta inmune contra los péptidos autoantigénicos.⁵

En algunos trabajos se ha documentado la disminución significativa de la IL-10 en pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo, tratados con ciclosporina más hidroxiclороquina.⁶ En un estudio de Karres *et al.* se demostró el potente efecto antiinflamatorio de la cloroquina sobre la síntesis de las citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α e IL-6) inducida por las endotoxinas, lo cual sugiere que esta medicación puede ser útil no sólo en enfermedades con inflamación crónica como la artritis reumatoide, sino también en la inflamación inducida por bacterias.⁷ También se ha demostrado en estudios *in vitro* la inhibición de la producción de citocinas, como el interferón γ , el TNF- α y la IL-6, inducida por la fitohemaglutinina, los lipopolisacáridos o ambos en las células mononucleares de sangre periférica, al ponerlas en contacto con la cloroquina o la hidroxiclороquina.⁸ Otros han demostrado la inducción de apoptosis en células endoteliales humanas *in vitro*, lo cual podría ser un índice de la disminución de la angiogénesis.⁹ La acción de estos medicamentos se ha estudiado en macrófagos de ratones¹⁰ en los que se demuestra su acción inhibitoria sobre la liberación de ácido araquidónico, eicosanoides, TNF- α y de IL-1 β . También inhibe la quimiotaxis y la fagocitosis de los polimorfonucleares. Se ha demostrado *in vitro* la protección del cartílago del daño inducido por las prostaglandinas.

La acción sobre el ácido araquidónico es mayor con la cloroquina y la quinacrina y, menor con la hidroxiclороquina. Su acción sobre la IL-1 β y el TNF- α es mayor con la quinacrina y, menor con la cloroquina. Estos medicamentos también pueden disminuir la inflamación en la piel por un efecto fotoprotector atribuible a la absorción de la luz ultravioleta, a una modificación de una respuesta anormal de los tejidos a tal radiación¹¹, lo cual podría explicar la mejoría que experimentan los pacientes con lupus y lesiones cutáneas. Otros efectos sobre la función inmune son la disminución de la formación de receptores de membrana en los linfocitos, la inhibición de las células

asesinas naturales y la formación de complejos inmunes. Se ha observado un efecto benéfico hipolipemiente con el uso de estos medicamentos principalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.^{12,13} Por su mecanismo de acción tan diverso (tabla 28.1), y probablemente diferente a otros medicamentos inductores de remisión, estos fármacos pueden complementar a otros en la terapia combinada de la artritis reumatoide y de otras enfermedades autoinmunes.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La mayor toxicidad de los antimaláricos es la retinopatía que, aunque es un evento poco frecuente, puede alterar la agudeza visual (figura 28.2). La hidroxiclороquina parece ser menos tóxica que la cloroquina para la retina¹⁴; sin embargo, el tema es materia de debate.

La mayoría de los estudios que demuestran la mayor toxicidad de la cloroquina respecto a la hidroxiclороquina comparan trabajos antiguos que emplean dosis altas de cloroquina.¹⁵ En nuestros países latinoamericanos es muy importante considerar los costos del tratamiento y, sin duda, la cloroquina es muchísimo más económica que la hidroxiclороquina.

Al compararlas con otras drogas modificadoras de la enfermedad, tienen la menor toxicidad y son menos costosas en el monitoreo de la enfermedad. En un metaanálisis de 66 estudios con medicamentos de segunda línea, se demostró que los antimaláricos y el metotrexate eran los menos tóxicos y las sales intramusculares de oro, las más tóxicas.¹⁶ En 940 pacientes estudiados entre 1985 y 1993 sólo se documentó un caso de retinopatía probable/posible, por lo cual los autores sugirieron practicar un examen oftalmológico completo al inicio y, luego, anualmente o dos veces por año; sin embargo, no hay consenso entre reumatólogos, oftalmólogos generales y oftalmólogos especialistas en retina acerca de cómo se

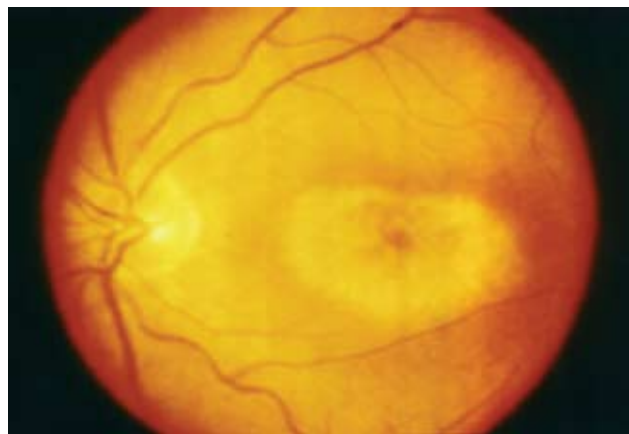


FIGURA 28.2. Maculopatía en "ojo de buey". Se observa el centro hiperpigmentado rodeado de un halo hipopigmentado que compromete el área de la fovea, característico de la toxicidad por antimaláricos, más por cloroquina que por hidroxiclороquina.

TABLA 28.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIMALÁRICOS

MECANISMO	EFEECTO
Se acumulan en las vacuolas intracelulares, incrementan el pH y alteran el proceso de degradación de proteínas por las hidrolasas ácidas	Interfiere con el procesamiento antigénico en macrófagos y otras células presentadoras de antígenos Disminuyen la formación de complejos del CMH y péptidos antigénicos Disminuyen la producción de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-10, interferón γ)
Inhiben la actividad de la fosfolipasa A2 y C	Disminuyen la producción de leucotrienos y prostaglandinas, con la consecuente disminución de la fagocitosis y la quimiotaxis
Actúan sobre las células endoteliales	Inducen la apoptosis Disminuyen la angiogénesis
Absorben la luz ultravioleta o modifican la respuesta a la misma por los tejidos	Disminuyen la inflamación de la piel Efecto fotoprotector Mejoría de las lesiones cutáneas
Unión al ADN, intercalándose entre los pares de bases	Estabiliza el ADN inhibiendo su desnaturalización Bloquea el fenómeno de las células LE

debe vigilar y diagnosticar la toxicidad ocular por la hidroxiclороquina.¹⁷ La retinopatía como tal es extremadamente rara a las dosis que se utilizan estos medicamentos: 5 mg/kg por día para la cloroquina y 6 mg/kg por día para la hidroxiclороquina. El mayor riesgo de toxicidad ocular parece ser la dosis acumulada mayor de 800 g y la edad mayor de 70 años. Una dosis superior a 6-6,5 mg/kg de hidroxiclороquina, particularmente en pacientes con función hepática y renal anormal, puede incrementar el riesgo de toxicidad retiniana.^{18,19}

En una publicación reciente de un grupo mexicano sobre los factores asociados con la retinopatía inducida por la cloroquina, se demostró que la dosis diaria promedio, la dosis diaria ajustada al peso corporal magro y el antecedente de queratopatía eran los factores más importantes para predecir el desarrollo de retinopatía.²⁰ Sugieren, también, que la dosis para la cloroquina debe ajustarse a 3 mg/kg de peso magro o menos para disminuir la posibilidad de desarrollar toxicidad ocular.

A los pacientes que estén recibiendo cloroquina o hidroxiclороquina se les debe pedir que informen cuanto antes cualquier síntoma visual que presenten, especialmente, si tienen dificultad para observar rostros completos, fotofobia, disminución de la visión nocturna o pérdida de la visión periférica. La meta de la monitorización de la hidroxiclороquina es detectar la toxicidad retiniana de manera temprana y que sea eventualmente reversible. Si no hay factores de riesgo, se recomienda un examen oftalmológico computarizado del campo visual central cada 6 a 12 meses, el cual examina la sensibilidad de la retina en el centro de la mácula, lugar donde se inicia la toxicidad por estos medicamentos y donde, eventualmente, se podrían detectar alteraciones retinianas precoces.

El riesgo de toxicidad retiniana irreversible se estudió en 335 pacientes con artritis reumatoide y 191 con lu-

pus eritematoso sistémico; se encontró que la incidencia era muy baja en los pacientes con examen oftalmológico normal al inicio de la terapia y que por tanto se puede utilizar de manera segura durante los primeros seis años si la dosis no ha excedido los 6,5 mg/kg por día. Después de este tiempo, se recomienda un examen oftalmológico anual.²¹ Como método de tamizaje algunos recomiendan la prueba de Amsler (figura 28.3) o la modificada de Amsler, que examina el campo visual central y puede practicar el médico familiar del paciente. El electrorretinograma y

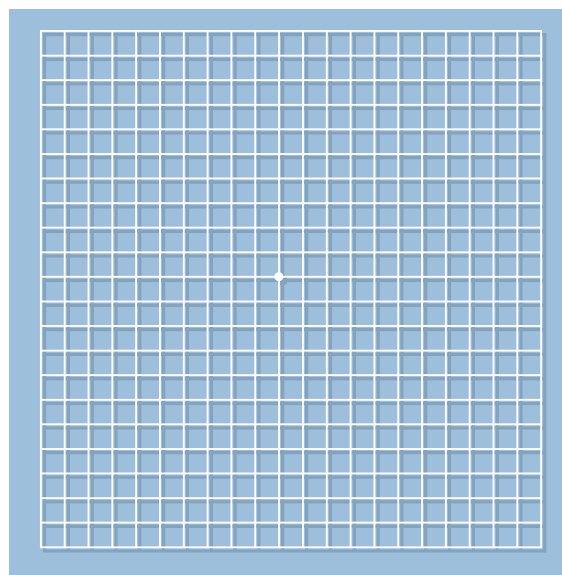


FIGURA 28.3. Rejilla de Amsler: se evalúan los 10 grados centrales de la mácula, donde visión es mejor. Se realiza con la mejor iluminación posible y la corrección para cerca si el paciente la utiliza. Debe evaluarse independientemente cada ojo. Se le pide al paciente que la coloque a 30 cm, que fije la vista en el punto central y se le pregunta si observa las cuatro esquinas de la cuadrícula; si percibe alguna línea distorsionada o levantada, o si observa alguna “mancha” dentro de la cuadrícula, se considera que existe una patología macular.

el electrooculograma pueden ser anormales en las fases tardías y no son útiles en la detección temprana de la toxicidad. La angiografía con fluorescencia puede mostrar cambios pigmentarios pero no es tan sensible como un buen examen oftalmoscópico de la retina con biomicroscopía con lente y oftalmoscopia indirecta; está indicada únicamente en casos con patología macular preexistente al inicio del tratamiento. Las fotos a color de la mácula son prácticas para el seguimiento de los pacientes.²²

En resumen, la evidencia actual sugiere que la retinopatía por hidroxiclороquina es extremadamente rara si se utilizan los medicamentos a las dosis recomendadas; cuando se presenta, usualmente es reversible, especialmente cuando los cambios maculares están empezando. Los antimaláricos pueden depositarse inicialmente en la córnea, lo que puede dar lugar a síntomas como vi-

sión borrosa, fotofobia o halos visuales que, usualmente, desaparecen en varias semanas y no hay que confundirlos con la toxicidad retiniana. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, la queratopatía es un factor de riesgo para desarrollar retinopatía; por ello, en estos casos debemos ajustar la dosis o suspender los medicamentos sospechosos.²⁰ Otros efectos secundarios que se han informado con esta medicación²³ son los gastrointestinales, los neuromusculares, las discrasias sanguíneas, la toxicidad cardíaca, la psoriasis pustular²⁴ y otras alteraciones de la piel (tabla 28.2).

La unión de la cloroquina a la melanina ocasiona una decoloración negro-azulosa de la piel, el pelo y las uñas (figura 28.4). Entre el 10% y el 25% de los pacientes que reciben antimaláricos a largo plazo desarrollan pigmentación en la cara, el paladar duro, el cuello, los miembros

TABLA 28.2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIMALÁRICOS

OFTALMOLÓGICOS	NEUROMUSCULARES
Disminución de la agudeza visual	Disminución de los reflejos
Fotofobia	Convulsiones
Disminución de la visión nocturna	Dificultad para la acomodación
Pérdida de la visión periférica	Cefalea
Dificultad para enfocar	Insomnio
Visión nublada	Movimientos involuntarios
Halos alrededor de la luz	Lasitud
Retinopatía	Reacción miasteniforme
Escotomas	Confusión mental
Pérdida del reflejo de la córnea	Nerviosismo o irritabilidad
	Polineuropatía
	Polirradiculoneuropatía
	Psicosis tóxica
GASTROINTESTINALES	DISCRASIAS SANGUÍNEAS
Indigestión	Leucopenia
Diarrea	Agranulocitopenia
Náuseas	Anemia aplásica
Vómito	
Pérdida de peso	
Disminución del apetito	
PIEL Y MUCOSAS	ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS
Coloración negro-azulosa de piel, pelos y uñas	Ototoxicidad
Pigmentación en cara, paladar duro, cuello y miembros inferiores	Acúfenos
Prurito	Pérdida de la agudeza visual neurosensorial
Eritrodermia	Disfunción vestibular
Alopecia	
Fotosensibilidad	
Erupciones liquenoides	
Anhidrosis	
Atrofia cutánea	
Cambios de la uña	
Blanqueamiento del cabello	
Ampollas en la boca	



FIGURA 28.4. Cambios de la uña por la cloroquina.



FIGURA 28.5. Pigmentación facial por la cloroquina.

inferiores, especialmente, en la cara anterior de las piernas, y los miembros superiores²⁵ (figura 28.5). La pigmentación de la piel puede oscurecerse con la exposición a la luz ultravioleta. La pigmentación, generalmente, se resuelve al suspenderse el tratamiento; paradójicamente pueden inducir blanqueamiento de los pelos del cuero cabelludo y de la cara. Cerca del 3% de los pacientes que reciben antimaláricos tienen que discontinuar el tratamiento por reacciones cutáneas adversas.¹⁴

Se ha informado ototoxicidad con sordera y acúfenos con la cloroquina. Recientemente se presentó un caso de pérdida de la agudeza visual neurosensorial reversible con la hidroxicloroquina en una paciente de 34 años después de 5 meses de recibir esta medicación.²⁶ En pacientes con sospecha de cardiomiopatía por antimaláricos debe considerarse la biopsia endomiocárdica con fines diagnóstico y terapéutico.²⁷

USO CLÍNICO

Se han utilizado con buena efectividad en diversas enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico, la osteoartritis erosiva²⁸, las artritis seronegativas, la artritis reumatoide juvenil, la fascitis eosinofílica, la dermatomiositis juvenil, la artritis por depósito de cristales de pirofosfato de calcio y el síndrome de Sjögren²⁹, entre otros (tabla 28.3).

Artritis reumatoide

Los antimaláricos se han utilizado más ampliamente en la artritis reumatoide; por tanto, es de la que se ha obtenido la mayor experiencia respecto a sus beneficios y efectos secundarios.

En un estudio a 5 años que comparó la eficacia de la hidroxicloroquina con la de la D-penicilamina, el aurotiomalato sódico y el auranofin; como las otras la hidroxicloroquina resultó ser tan efectiva como medica-

TABLA 28.3. ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN LAS QUE SE HAN UTILIZADO LOS ANTIMALÁRICOS

Artritis reumatoide
Artritis reumatoide juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Lupus juvenil
Dermatomiositis
Dermatomiositis infantil
Fascitis eosinofílica
Artropatías seronegativas
Osteoartritis erosiva
Condrocálcinosis

mento de primera línea y de mantenimiento en pacientes con artritis reumatoide.³⁰ En algunos estudios³¹ se ha demostrado que la hidroxicloroquina es menos tóxica, pero igualmente menos efectiva que la cloroquina. En estudios abiertos se ha demostrado una eficacia de los antimaláricos del 60% al 70%, y una capacidad de inducir remisión completa o mejoría mayor del 75% en el 28% de los pacientes con artritis reumatoide.³²

Peña evaluó la cloroquina y la hidroxicloroquina en 76 pacientes con artritis reumatoide por un periodo de dos años. Los parámetros utilizados para evaluar la respuesta fueron la clínica, el factor reumatoide, la radiología y los efectos colaterales. La respuesta clínica fue buena en 39 (51%), regular en 28 (36%) y nula en 9 (13%). Se observó, también, en el mismo periodo detención de las lesiones radiológicas en 12 pacientes (15%). Los efectos colaterales que se presentaron fueron náuseas, vómitos y diarrea en algunos pacientes.³³ Sin embargo, un análisis de ocho estudios aleatorizados y controlados del efecto de la cloroquina y la hidroxicloroquina sobre la progresión de las lesiones radiológicas en la artritis reumatoide, demostró que estos dos medicamentos tienen mínimo efecto, si es

que tienen alguno, sobre la progresión de las erosiones o la destrucción articular ocasionada por la artritis reumatoide.³⁴

En la actualidad, la mayoría de pacientes con artritis reumatoide están siendo tratados con varios medicamentos para tratar de inactivar la enfermedad. Casi siempre utilizamos un antiinflamatorio no esteroide o asociado a una o más agentes modificadores del curso de la artritis reumatoide (DMARD, del inglés, *disease modifying anti-rheumatic drugs*). Al tener a disposición diferentes DMARD, es importante seleccionar adecuadamente el tratamiento para cada paciente, conocer su farmacocinética, su mecanismo de acción y los efectos secundarios, y la posibilidad de que la asociación con otros medicamentos pueda aumentar la eficacia sin incrementar su toxicidad. Todos los DMARD actualmente en uso clínico han demostrado en estudios cortos de 36 a 48 semanas, aleatorizados y controlados, que son más efectivos que el placebo para controlar la inflamación y mantener o mejorar la capacidad funcional.

La utilidad de la cloroquina y la hidroxiclороquina en la artritis reumatoide, asociadas con otros tratamientos en terapia combinada, ha sido comprobada en diversos estudios. La asociación de hidroxiclороquina con metotrexate se comparó en un estudio de seis meses de duración de 40 pacientes con artritis reumatoide asignados al azar para recibir 200 mg/día de hidroxiclороquina o placebo (20 pacientes) o hidroxiclороquina más 7,5 mg semanales de metotrexate (20 pacientes). Se analizaron seis variables clínicas, cinco pruebas de laboratorio y un estudio radiológico. Todas las variables clínicas y dos de laboratorio fueron influenciadas positivamente por la terapia combinada durante los seis meses del estudio. También hubo menor progresión radiológica en el grupo de terapia combinada, lo cual sugiere que la combinación de la hidroxiclороquina con el metotrexate es más potente que la hidroxiclороquina en el tratamiento de la artritis reumatoide.³⁵ No sólo es más favorable la combinación de estos dos medicamentos en la inducción de la remisión de la enfermedad reumatoide activa, sino que la hidroxiclороquina, como fármaco único, es capaz de mantener la remisión por tiempos prolongados.³⁶

En otro estudio de 88 pacientes se demostró que la asociación de metotrexate con cloroquina era más efectiva que el metotrexate con placebo. Todos los parámetros medidos excepto el dolor mostraron mejoría. Los efectos adversos fueron un poco mayores en el grupo de terapia combinada pero este hallazgo no fue significativo.³⁷ La combinación de hidroxiclороquina, sulfasalazina y metotrexate fue más efectiva que el metotrexate solo o la combinación de hidroxiclороquina y sulfasalazina en un estudio controlado y aleatorizado de dos años en que participaron 102 pacientes.³⁸ Los pacientes que recibieron

la terapia triple tuvieron una eficacia del 80% comparada con el 40% de los del grupo de sulfasalazina-hidroxiclороquina y con el 38% de los que recibieron metotrexate como único medicamento. La toxicidad no se incrementó en el grupo de terapia triple y los fármacos fueron tan bien tolerados como el metotrexate solo. La hidroxiclороquina puede disminuir la toxicidad ocasionada por los glucocorticoides al disminuir sus efectos hiperlipémicos.¹³

En conclusión, los antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina son medicamentos que han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión de la artritis reumatoide, y, especialmente, en combinación con otros DMARD, con un margen terapéutico seguro. Actualmente, son un componente frecuente de los esquemas terapéuticos combinados y su interacción con metotrexate y sulfasalazina es aditiva. Hay que seleccionar muy bien el paciente, hacerle los controles clínicos, especialmente el examen oftalmológico inicial y el seguimiento con exámenes paraclínicos cuando se requiera con el fin de obtener su máxima eficacia con pocos o ningún efecto secundario indeseable. Constituyen una opción terapéutica buena y segura para la artritis reumatoide.

Lupus eritematoso

Se ha documentado la utilidad de los antimaláricos en el lupus discoide y el efecto benéfico se observa en pocas semanas. En pacientes con lupus cutáneo subagudo, también se ha observado buena respuesta. En el lupus sistémico hay mejoría de las artralgias, la fiebre, los síntomas constitucionales y, especialmente se utiliza como agente ahorrador de glucocorticoides. También se ha observado su efecto benéfico en el tratamiento del dolor torácico y de las manifestaciones cutáneas como el brote en alas de mariposa del lupus agudo. En algunos casos, la combinación de hidroxiclороquina con quinacrina demostró beneficios en el tratamiento del lupus discoide crónico y en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad con compromiso de órganos importantes.

En pacientes controlados con hidroxiclороquina, el retiro de la terapia puede ocasionar recaída de la enfermedad.³⁹

Se ha informado mejoría en el perfil de las lipoproteínas con el uso de los antimaláricos, especialmente, en pacientes que reciben glucocorticoides o con síndrome nefrótico e hipercolesterolemia secundaria. Se ha documentado que la cloroquina inhibe la síntesis de colesterol por diferentes mecanismos, entre ellos, el aumento de la actividad de la reductasa de HMG-CoA, la estimulación de la actividad de los receptores LDL y su efecto sobre la ciclase 2,3 oxidoescualeno-lanesterol. Varios estudios han demostrado disminución del colesterol total, los triglicéridos y el colesterol LDL tanto en pacientes que reciben glucocorticoides como en los que no los reciben.

Otro efecto benéfico de los antimaláricos es la profilaxis sobre los eventos tromboembólicos. Se ha demostrado, en estudios abiertos y controlados, que el uso de la hidroxicloroquina antes y después de una intervención quirúrgica, previene la trombosis venosa de las piernas y el tromboembolismo pulmonar. En el lupus también se ha visto un efecto benéfico de la hidroxicloroquina en la prevención de eventos trombóticos venosos y arteriales y se ha postulado que esto ocurre por inhibición de la agregación plaquetaria, su efecto inmunomodulador al disminuir la actividad de los anticuerpos antifosfolípido, y su capacidad de reducir la actividad del lupus o disminuir los factores aterogénicos como la hipercolesterolemia.

Condrocalcinosis

En un estudio controlado que comparaba la hidroxicloroquina con un placebo en pacientes con condrocalcinosis de más de tres meses de evolución, se observó una disminución en el número de articulaciones inflamadas en 17 pacientes tratados con hidroxicloroquina. Sin embargo, estos hallazgos requieren confirmación y más estudios para considerarla como alternativa terapéutica.⁴⁰

Síndrome de Sjögren

En esta enfermedad, los antimaláricos se han utilizado especialmente para el tratamiento de las manifestaciones del aparato locomotor (artralgias, artritis, mialgias) y de los síntomas constitucionales, al igual que para la sequedad ocular y de la mucosa oral. La velocidad de sedimentación globular y los niveles de inmunoglobulinas suelen disminuir con el tratamiento.^{41,42}

Dermatomiositis

Se ha informado la utilidad de los antimaláricos para controlar las manifestaciones cutáneas y como ahorrador de glucocorticoides en pacientes con dermatomiositis para tratar la miopatía. También han demostrado ser efectivos en los casos con exacerbación de las lesiones cutáneas, y en sujetos con dermatomiositis sin miositis.

Dermatomiositis infantil

La hidroxicloroquina es efectiva en el tratamiento de la dermatomiositis infantil cuando existe pobre respuesta a los glucocorticoides. También, se ha demostrado mejoría de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad e igualmente se considera como medicamento ahorrador de glucocorticoides.⁴³

Otras enfermedades reumáticas

Existen informes de los beneficios clínicos de estos agentes en otras enfermedades reumáticas o del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico infantil⁴⁴, la fascitis eosinofílica⁴⁵, las artropatías seronegativas⁴⁶

(psoriasis, espondilitis anquilosante) y la osteoartritis erosiva⁴⁷ entre otras. En el tipo de osteoartritis con compromiso inflamatorio importante y lesiones erosivas en manos, se ha utilizado y se ha observado un mejor y más rápido control de los síntomas y del progreso de la enfermedad.

Antimaláricos y embarazo

Con respecto a su utilización en el embarazo, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos cataloga la hidroxicloroquina en el grupo C, es decir, que no se puede descartar el riesgo; no hay estudios en humanos y, en animales, los resultados para riesgo fetal han sido positivos o sin riesgo alguno. Sin embargo, los beneficios potenciales pueden justificar su riesgo potencial. La hidroxicloroquina atraviesa la placenta y la concentración fetal es del 50% con respecto a la de la madre. La toxicidad del medicamento sobre la madre y el feto es escasa. Los antimaláricos, específicamente la hidroxicloroquina, se utilizó con éxito en un estudio de 33 mujeres embarazadas con lupus.⁴⁸ Otros investigadores también la han utilizado durante el embarazo sin observar efectos secundarios.⁴⁹ En otro estudio de 21 niños hijos de madres que tomaron hidroxicloroquina o cloroquina durante el embarazo, no se observaron lesiones oftalmológicas.⁵⁰

Más recientemente, en un estudio de 90 mujeres y 133 embarazos, que recibían hidroxicloroquina en dosis de 200 mg dos veces al día (122 embarazos) o 200 mg por día (11 embarazos), se compararon con 53 mujeres control con 70 embarazos que tenían enfermedad similar pero que no recibían hidroxicloroquina. Los resultados apoyaron los hallazgos preliminares de estudios más pequeños, en el sentido de que es un medicamento seguro durante el embarazo y que, probablemente, debería ser continuado durante la gestación en pacientes con lupus eritematoso sistémico.⁵¹

No existe información sobre si los antimaláricos afectan la fertilidad; aunque pudieran estar contraindicados en la lactancia ya que se eliminan por la leche materna⁵², la Academia Americana de Pediatría conceptúa que esta medicación puede utilizarse en madres lactantes.⁵³ No se han informado efectos fetales adversos en diversos estudios durante el embarazo, aunque la mayoría se han llevado a cabo con exposición del medicamento durante el primer trimestre del embarazo.⁵⁴

En conclusión, no hay consenso sobre si los antimaláricos se pueden utilizar con seguridad durante el embarazo; sin embargo, si una paciente se encuentra controlada de su enfermedad y queda embarazada, podríamos optar por dejar la medicación, sobre todo en pacientes con lupus, ya que existe cada vez más evidencia de que los efectos adversos sobre el feto están ausentes. Obviamente, este tipo de decisión debe tomarse con el concurso de la

madre y del padre, poniéndoles de presente los estudios previos para que tomen parte activa en la decisión de continuar con la medicación durante la gestación.

CONCLUSIONES

Los antimaláricos son medicamentos de acción lenta y dado su amplio mecanismo de acción se han utilizado por muchos años para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, especialmente la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Además, han demostrado su papel como coadyuvantes en el tratamiento de la hi-

perlipidemia, principalmente en pacientes que reciben glucocorticoides, o también como profilácticos contra eventos tromboembólicos. Si bien son medicamentos eficaces y seguros, son importantes los controles periódicos orientados a la detección precoz de anomalías visuales, en especial, la retinopatía tóxica; por tanto se recomienda la evaluación y el control de los factores de riesgo, las pruebas de función renal y hepática, un control oftalmológico indispensable cada 6 a 16 meses y cualquier hallazgo clínico que alerte sobre la posibilidad de efectos secundarios.

Referencias

1. Webster LT. Drugs used in chemotherapy of protozoal infections, malaria. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. The pharmacologic basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 1990. p.978-98.
2. Tett S, Cutler D, Day RO. Antimalarials in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990;4:467-89.
3. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown E. Bioavailability of hydroxychloroquine table in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:771-9.
4. Rubin M, Bernstein HN, Zvaifler NJ. Studies on the pharmacology of chloroquine. *Arch Ophthalmol* 1963;70:474-81.
5. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:82-91.
6. Ferraccioli G, Falletti E, De Vita S, Di Poi E, Damanto R, Salaffi F. Circulating levels of interleukin 10 and other cytokines in rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A or combination therapy. *J Rheumatol* 1998;25:1874-9.
7. Karres I, Kremer JP, Dietl I, Steckholzer U, Jochum M, Ertel W. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol* 1998;274:1058-64.
8. van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 1997;24:55-60.
9. Potvin F, Petitclerc E, Marceau F, Poubelle PE. Mechanisms of action of antimalarials in inflammation: Induction of apoptosis in human endothelial cells. *J Immunol* 1997;158:1872-9.
10. Bondeson J, Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmacol* 1998;30:357-66.
11. Shaffer B, Cahn MM, Levy EJ. Absorption of antimalarial drugs in human skin: spectroscopic and chemical analysis in epidermis and corium. *J Invest Dermatol* 1958;30:341-45.
12. Munro R, Morrison E, McDonald AG *et al.* Effects of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:374.
13. Wallace DJ, Metzger, AL, Stecher VJ *et al.* Cholesterol lowering effect of hydroxychloroquine (Plaquenil) in rheumatoid diseases patients: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-6.
14. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985;12:692-4.
15. Easterbrook M. Ocular effects and safety of antimalarial drugs. *Am J Med* 1988;85:23-9.
16. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two meta-analyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
17. Mazzuca SA, Yung R, Brandt KD, Yee RD, Katz BP. Current practices for monitoring ocular toxicity related to hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *J Rheumatol* 1994;21:59-63.
18. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil). *Ann Ophthalmol* 1991;23:292-6.
19. Mackenzie AH. Dose refinements in long term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarial. *Am J Med* 1983;75(Suppl.1A):40-5.
20. Araiza-Casillas R, Cardenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 2004;13:119-24.
21. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003;110:1321-6.
22. v. Cruess AF, Schachat AP, Nicholl J *et al.* Chloroquine retinopathy. Is fluorescein angiography necessary? *Ophthalmology* 1985;92:1127-9.
23. Rynes RI. Antimalarial drugs. En: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge C, editors. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.747-58.
24. Vine JE, Hymes SR, Warner NB, Cohen PR. Pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine: a case report and review of the literature. *J Dermatol* 1996;23:357-61.
25. van Beek MJ, Piette W. Antimalarials. *Dermatologic Clinics* 2001;19:147-60.
26. Seckin U, Ozoran K, Ikinogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:203-4.
27. Veinot JP, Mai KT, Zarychanski R. Chloroquine related cardiac toxicity. *J Rheumatol* 1998;25:1221-5.
28. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1527-31.
29. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howel FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med* 1988;85:62-67.
30. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, Williams LA, Camilleri JP, Plant MJ, Coles EC. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:992-1002.
31. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;57:582-7.
32. Adams EM, Youcum DE, Bell CL. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;75:321-326.
33. Peña M. Artritis reumatoidea. Treinta años de experiencia. Bogotá: ServiOffset; 1997. p.147-61.
34. Sanders M. A review of controlled clinical trial examining the effects of antimalarial compounds and gold compounds on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:523-9.
35. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M, Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993;52:292-6.
36. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, Willkens RF, Hurd E, Germain BF *et al.* Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1997;24:1896-902.
37. Ferraz MB, Pinheiro GRC, Helfenstein M *et al.* Combination therapy

with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23:231.

38. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff J, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.

39. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effects of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-154.

40. Rothschild BM. Prospective six month double-blind trial of Plaquenil treatment of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPPD). *Arthritis Rheum* 1994;37(Suppl.9):S414.

41. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren's syndrome. *Current Opin Rheumatol* 2000;12:391-8.

42. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996;5(Suppl.1):S31-6.

43. Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol* 1989;16:1545-47.

44. Gladman DD, Urowitz MB, Senecal VL. Aspects of use of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25:983-85.

45. Lakhanpal S, Ginsberg WW, Michet CJ *et al.* Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:221-31.

46. Kammer GM, Soter NA, Gibson DJ, Schur PH. Psoriatic arthritis: a clinical, immunologic and HLA study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1979;9:75-97.

47. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1527-31.

48. Khamashta M, Buchanan M, Hughes G. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience. *Lupus* 1996;5(Suppl.1):S65-6.

49. Parke A, Rothfield N. Antimalarial drugs in pregnancy: the North American experience. *Lupus* 1996;5(Suppl.1):S67-9.

50. Klinger G, Morad Y, Westall CA *et al.* Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001;358:813-4.

51. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Thi Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, Vauthier D, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: A study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48:3207-11.

52. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.

53. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1989;84:924-36.

54. Koren G. Antimalarial drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Can Fam Physician* 1999;45:2869-70.

Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

** Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.

- 1.** Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodríguez G, Newman S, Suárez-Almazor M, Russell AS. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;57:582-7.
2. **Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:82-91.
3. *Van Beek MJ, Piette W. Antimalarials. *Dermatologic Clinics* 2001;19:147-60.
4. *Rynes RI. Antimalarial drugs. En: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge C, editors. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.747-58.
5. * Koren G. Antimalarial drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Can Fam Physician* 1999;45:2869-70.

Páginas web

- <http://www.mdconsult.com/das/book>
- <http://www.rheumatology.org/publications/guidelines>
- <http://www.col.ops-oms.org/iah/portal.htm>
- <http://www.ilar.org>
- <http://www.asoreuma.org>