

TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

Uso de los antimaláricos en dermatología

Isabel Bielsa

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona (Barcelona). España.

Dos siglos y medio antes de que el agente causal de la malaria fuera descubierto, ya se conocían las propiedades antipiréticas y curativas de la corteza del quino, una rubiácea del género *Cinchona* originaria de ciertas regiones de América del Sur. Su nombre genérico se debe a la esposa del virrey de Perú, Anna del Cinchon, que sanó de unas fiebres gracias a esta sustancia¹. El efecto terapéutico de la corteza de este árbol se debe a la quinina, primer antimalárico natural que se obtuvo de la misma, que permitió, como ningún otro fármaco lo había hecho antes, que numerosos exploradores y colonos venidos de Europa se estableciesen en países tropicales y construyesen sus imperios coloniales, a pesar del efecto letal de la malaria.

La utilización de los antipalúdicos sintéticos fue promovida sobre todo durante la Segunda Guerra Mundial, cuando de 3 a 4 millones de soldados americanos fueron tratados durante años con quinacrina, primer antimalárico sintético introducido en 1930, dada la escasez del producto natural². Años más tarde se demostró que la cloroquina, segundo antimalárico sintetizado en 1934, mostraba el mejor perfil profiláctico y supresor de la malaria, y en la actualidad, 60 años después de su síntesis, continúa siendo el agente antimalárico de elección, excepto en las áreas del mundo donde se ha desarrollado resistencia al mismo³. Más tarde, en 1955, se introdujo la hidroxicloroquina⁴.

Otra fecha importante en la fortuna de los antimaláricos es la de finales del siglo XIX, cuando un médico del Hospital Saint Thomas de Londres, Payne, describió el éxito de la quinina en el tratamiento del lupus eritematoso (LE) discoide⁵. Otros estudios posteriores reconocieron el mismo efecto terapéutico de los antimaláricos, pero no fueron aceptados como una terapia estándar en esta enfermedad hasta 1951, cuando Page⁵ describió los casos de 18 pacientes afectados de un LE que trató de forma eficaz con quinacrina. Publicado en un número de la revista *The Lancet*, este trabajo estimuló considera-

blemente el interés en las propiedades antiinflamatorias de los antimaláricos y estableció la primera indicación no malárica de éstos.

INDICACIONES EN DERMATOLOGÍA

Los antipalúdicos han constituido un pilar fundamental en el arsenal terapéutico de los dermatólogos y reumatólogos durante los últimos 50 años. El uso de cloroquina e hidroxicloroquina sigue siendo aún vigente en el tratamiento de enfermedades como la malaria, el lupus eritematoso, en especial las lesiones cutáneas y las manifestaciones musculoarticulares de esta enfermedad, o la artritis reumatoide. Sin embargo, la indicación de los antipalúdicos no se limita en la práctica a estos procesos que, dicho sea de paso, son los únicos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) americana³, sino que se emplean en el tratamiento de muchas otras dermatosis para las que no existe, en general, suficiente información que analice y valide su beneficio terapéutico.

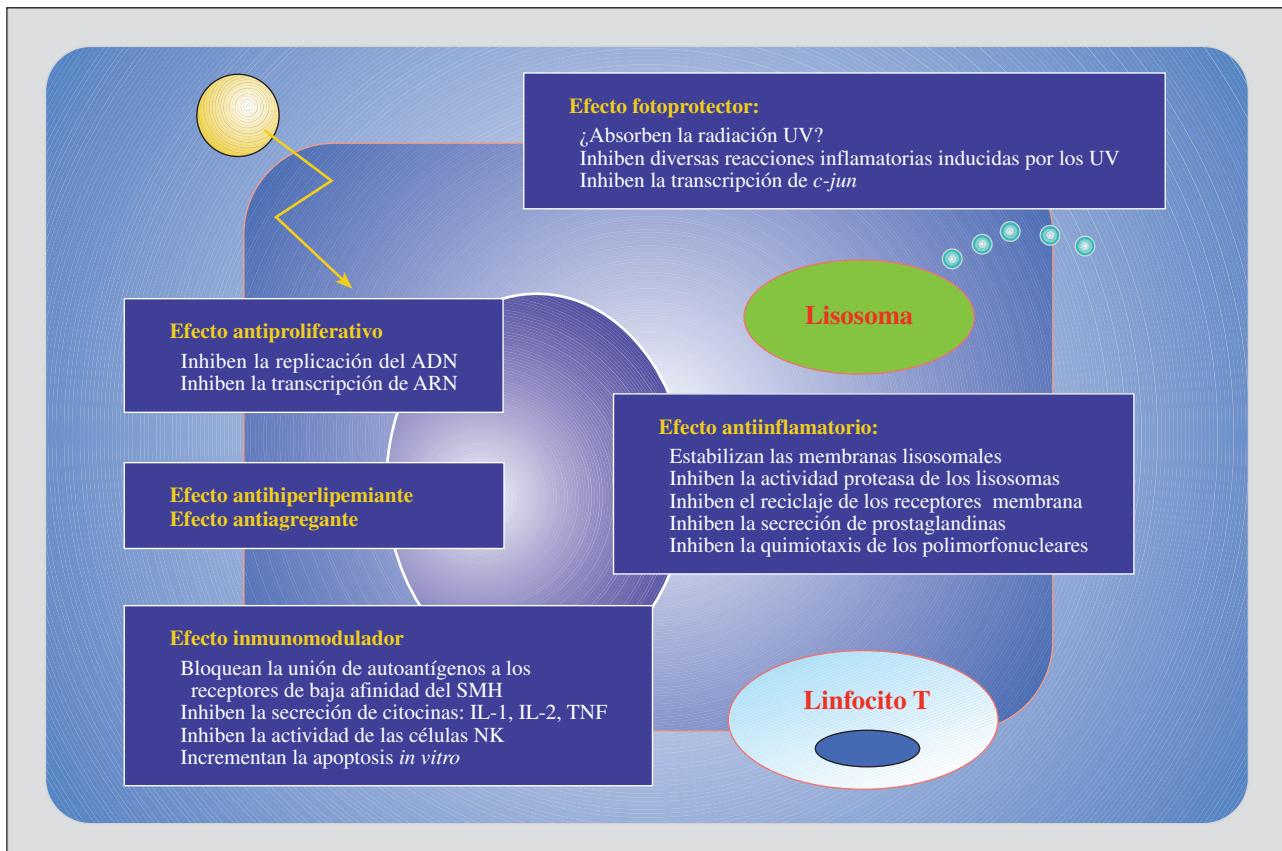
A pesar de ello, puede tener interés en el tratamiento de la erupción polimorfa lumínica, en especial si es intensa y han fallado otros tratamientos (como la fotoprotección, los corticoides tópicos o la fototerapia de deshabitación³), en las lesiones cutáneas de la sarcoidosis⁶ y en el granuloma anular generalizado^{7,8}, en las lesiones cutáneas de la dermatomiositis⁹⁻¹¹, si bien en este contexto no siempre se obtiene el resultado esperado y se ha apuntado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar una erupción como consecuencia de la toma del antipalúdico¹².

Recientemente también se ha descrito su eficacia en el tratamiento de la sequedad ocular y bucal en el síndrome de Sjögren¹³, así como de otros síntomas extraglandulares en esta enfermedad^{14,15}, y se han abierto expectativas sobre su posible utilidad en la enfermedad del injerto contra huésped³. También se ha descrito su eficacia en algunas formas infrecuentes de estomatitis, como la estomatitis crónica ulcerativa^{16,17}, y en formas especiales de liquen plano, como el liquen erosivo de la mucosa oral¹⁸ y el liquen actínico¹⁹. Mención especial merece el tratamiento con los antipalúdicos de la porfiria cutánea tarda, los cuales favorecen la depleción hepática de las porfirinas y resultan muy eficaces. Es importante saber que deben usarse dosis extremadamente bajas para evitar una depleción masiva de porfirinas (tabla I)²⁰.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de estos fármacos no es bien conocido pero se sabe que pueden actuar a través de diversas vías, confiriéndoles una importante acción inmunomoduladora, además de un claro efecto antiinflamatorio, antiproliferativo y fotoprotector, sin olvidar su actividad antihiperlipidémica y antiagregante (fig. 1)⁴. Todo ello podría explicar la amplia variedad de procesos y situaciones para los que los antipalúdicos pueden resultar eficaces. Los antipalúdicos atraviesan la membrana celular rica en lípidos y se acumulan en el interior de vesículas citoplasmáticas ácidas, en especial en las células que, como los macrófagos u otras células fagocí-

Correspondencia: Dra. I. Bielsa.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona (Barcelona). España.

**Figura 1.** Mecanismos de acción de los antipalúdicos.

516

ticas, contienen un gran número de estas vesículas. Como consecuencia de ello, se eleva el pH intracitoplasmático y se interfiere la interacción de péptidos antígenicos con las moléculas de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad (SMH), en especial con los autoantígenos que escapan a la tolerancia tímica y que se caracterizan por mostrar una baja afinidad por las moléculas del SMH. Este efecto puede ocurrir sin alterar la respuesta celular frente a los péptidos exógenos. Sin la subsiguiente interacción entre la célula presentadora de antígenos y el linfocito CD4+, se frena la producción de citocinas y toda la cadena que participa en la respuesta inflamatoria^{21,22}. Asimismo, la acumulación progresiva de estos fármacos en el interior de los lisosomas conduce al detrimentio de funciones como la fagocitosis, la quimiotaxis o el reciclaje de enzimas o receptores desde los lisosomas a la superficie de la célula, de forma que se alteran las repuestas celulares frente a los mitógenos²³. Estas acciones, entre otras, permiten a los antipalúdicos actuar como eficaces fármacos inmunomodula-

res (fig. 1)²⁴. Su eficacia en el tratamiento de la malaria se debe a la intercalación del fármaco entre los pares de bases del ADN, lo cual estabiliza la doble hélice, impide su separación, la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Todo ello inhibe el desarrollo de los parásitos en su estadio eritrocitario²⁵. Finalmente, existen bastantes datos indicativos de que los antimaláricos son capaces de disminuir las reacciones inducidas por los UV tanto en los individuos normales como los que tienen sensibilidad a la luz; por tanto, son útiles para conseguir la remisión de procesos fotoinducidos. Sin embargo, el mecanismo de acción de este efecto fotoprotector parece que no se debe a su espectro de absorción ni a que actúen como una simple pantalla³. Es probable que intervengan inhibiendo la respuesta inflamatoria inducida por los UV (fig. 1), o bien incrementando la acción de algunas de las vías que, en condiciones normales, participan en la respuesta protectora de la epidermis frente a los UV, como puede ser a través del incremento en la transcripción del gen *c-jun*²⁶.

TABLA I. Dosificación de los antipalúdicos

	CLOROQUINA (3,5 mg/kg/día)	HIDROXICLOROQUINA (6,5 mg/kg/día)	QUINACRINA
Dosis habitual de mantenimiento	250 mg/día	400 mg/día	100 mg/día
Dosificación de los comprimidos	250 mg	200 mg	100 mg
Dosis en la porfiria cutánea tardía	2 mg/kg/2 veces semana, 6-8 meses	3,5 mg/kg/2 veces semana, 6-8 meses	

FARMACOCINÉTICA

Los tres antimaláricos de síntesis que se utilizan en dermatología son la quinacrina, la cloroquina y la hidroxicloroquina. Las dosis y pautas de tratamiento se recogen en la tabla I, mientras que las contraindicaciones, las interacciones con otros fármacos y los efectos secundarios se resumen en la tabla II. La cloroquina y la hidroxicloroquina son los más utilizados en la práctica y ambos se hallan ahora disponibles en nuestro país con los nombres comerciales de Resochin® y Dolquine®.

Ambos antipalúdicos son 4-aminoquinoleínas que difieren en un grupo hidroxilo y tienen una farmacocinética similar^{3,4,27}. Se absorben muy bien por vía oral, absorción que no se ve alterada ni siquiera en situación de diarrea, y alcanzan el pico de concentración máxima en plasma en 4-8 h; sin embargo, unas concentraciones estables en plasma no se alcanzan hasta 4-6 semanas de tratamiento continuado, incluso más para la hidroxicloroquina, y es a partir de este momento cuando ejercen su verdadero efecto terapéutico. Ello explica que una de las principales razones del fallo terapéutico de los antimaláricos sea no dejar el tiempo suficiente para evaluar su eficacia. Por otro lado, también es importante suspenderlos tras 1-2 años de haber conseguido el objetivo terapéutico.

Se unen ávidamente a las proteínas plasmáticas y tienen una vida media muy prolongada, por lo que pueden detectarse valores en plasma y orina mucho tiempo después de haber suspendido el tratamiento. Ello implica que cuando recomendamos suspender el antimalárico a una de nuestras pacientes que ha detectado un embarazo, con frecuencia el feto habrá estado expuesto a dosis significativas en plasma, más aun cuando sabemos que las 4-aminoquinoleínas atraviesan rápidamente la placenta y tienen especial apetencia por los tejidos fetales ricos en melanina y las estructuras oculares⁴. En este sentido,

algunos estudios no han demostrado que la exposición prolongada del feto a hidroxicloroquina ocasione complicaciones fetales, pero sí que los brotes de lupus sistémico asociados al cese de la terapia antipalúdica incrementan el riesgo de prematuridad, el retraso en el crecimiento fetal y la pérdida del feto. Khamashta²⁸ aboga por mantener la terapia con antipalúdicos durante el embarazo y la lactancia, y existen descripciones de pacientes tratadas con antipalúdicos durante todo el embarazo con partos a término y niños sanos²⁹. Como dermatólogos, en pocas ocasiones nos veremos obligados a mantener o iniciar los antipalúdicos durante la gestación o la lactancia, pero en caso necesario no hay contraindicación de hacerlo, al menos con la hidroxicloroquina.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los antipalúdicos tienen especial apetencia por los tejidos ricos en melanina en la piel y el ojo, donde alcanzan concentraciones elevadas. La cloroquina se une más ávidamente al tejido corneal que la hidroxicloroquina, de manera que el 90% de los pacientes que reciben tratamiento con dosis estándar de cloroquina tienen depósitos corneales, comparado con el 5% de los pacientes que reciben hidroxicloroquina³⁰. Estos depósitos que pueden ocasionar visión borrosa o la percepción de halos de colores alrededor de las luces, sobre todo en la conducción nocturna, son reversibles y no contraíndican el tratamiento. La complicación que resulta realmente temible es la afección de la retina, cuya incidencia real no es conocida y su aparición contraíndica continuar con el tratamiento. Si se produce una verdadera retinopatía con palidez de la mácula y aparición de varios anillos a su alrededor, la pérdida de visión es irreversible. Los primeros casos se describieron en los años cincuenta, y otros numerosos aparecieron en las décadas de los sesenta y setenta, probablemente en relación con las altas dosis

TABLA II. Interacciones medicamentosas, efectos secundarios y contraindicaciones de los antipalúdicos

	CLOROQUINA	HIDROXICLOROQUINA	QUINACRINA
Interacciones	Anticonvulsionantes Digoxina Cimetidina Amiodarona	Anticonvulsionantes Ampicilina D-penicilamina Cimetidina Ciclosporina	Sinergia con otros fármacos supresores de médula ósea
Efectos secundarios con dosis terapéuticas	Hemólisis en déficit G6PD Náuseas, vómitos Hiperpigmentación Blanqueamiento del pelo Síntomas neuromusculares Dermatitis exfoliativa	Hemólisis en déficit G6PH Náuseas, vómitos Hiperpigmentación Blanqueamiento del pelo Síntomas neuromusculares Dermatitis exfoliativa Depósitos corneales	Cefalea, vértigo Diarrea Náuseas, vómitos Anemia aplásica Depósitos corneales
Complicaciones si se exceden las dosis máximas	Retinopatía Depósitos corneales Psicosis	Retinopatía Psicosis	Vértigo, insomnio Hiperirritabilidad Psicosis Anemia aplásica
Contraindicaciones absolutas	Retinopatía previa Hipersensibilidad conocida	Retinopatía previa Hipersensibilidad conocida	Hipersensibilidad conocida Terapia supresora de médula ósea concomitante
Contraindicaciones relativas	Enfermedad renal o hepática ¿Psoriasis? ¿Embarazo?	Enfermedad renal o hepática ¿Psoriasis? ¿Embarazo?	Enfermedad renal o hepática ¿Psoriasis? ¿Embarazo?

que en aquella época se prescribían⁴. En la actualidad parece claro que la incidencia de retinopatía se reduce al mínimo si las dosis de mantenimiento no sobrepasan las recomendadas, que corresponden a algo menos de 4 mg/kg/día de cloroquina y 6,5 mg/kg/día de hidroxicloroquina, calculado en relación con el peso ideal, y siempre que la función renal y hepática del paciente sea normal (tabla I)³¹. En estas condiciones, los casos de maculopatía asociados a la prescripción de hidroxicloroquina son casi inexistentes. No ocurre lo mismo con la cloroquina, cuyo riesgo sigue siendo para algunos autores bajo pero no despreciable, en especial si se utilizan dosis superiores a 3 mg/kg/día, y si se trata de pacientes obesos o con una talla baja³².

De estas afirmaciones surgen algunas cuestiones. Una de ellas sería: ¿es imprescindible realizar revisiones oftalmológicas cada 6 meses? De acuerdo con las recomendaciones más actuales, la respuesta sería no, siempre que el antipalúdico administrado sea la hidroxicloroquina. Parece que es suficiente con un examen ocular durante el primer año de tratamiento, seguido de revisiones cada 12-18 meses^{4,30}. En algunos colectivos estas recomendaciones son aún más laxas³². Por otro lado, ya que en nuestro país disponemos en la actualidad de los dos antipalúdicos, ¿cuál de ellos debemos prescribir? La respuesta no es fácil y ha sido motivo de varios artículos recientes en revistas reumatológicas. Aunque no existen estudios comparativos, y difícilmente los habrá, que demuestren el mayor riesgo de la cloroquina para ocasionar retinopatía respecto a la hidroxicloroquina, en general se acepta que la toxicidad retiniana de la cloroquina es superior a la de la hidroxicloroquina. En Estados Unidos y Canadá la hidroxicloroquina es el único antipalúdico aceptado en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero sigue utilizándose la cloroquina en Europa, Asia y Sudamérica. Si tenemos en cuenta todas las consideraciones que acabamos de hacer sobre los antipalúdicos respecto a la gestación, la toxicidad retiniana y las revisiones oftalmológicas, parece prudente imitar la actitud de Houpt³³, un reumatólogo canadiense que recomienda la prescripción de hidroxicloroquina a todos sus pacientes nuevos afectados de artritis reumatoide y, en ausencia de efectos secundarios, sugiere renovar las prescripciones ya existentes con cloroquina. Probablemente, esta actitud está sobre todo justificada en los pacientes en los que sea necesario plantear el tratamiento con antipalúdicos durante años.

La quinacrina es el antipalúdico menos utilizado pero hay que recordar que no tiene toxicidad retiniana, lo que le confiere una cierta utilidad si existe una contraindicación absoluta en la administración de una 4-aminoquinoléina (cloroquina e hidroxicloroquina), o bien si se desea incrementar el efecto terapéutico de estos últimos asociándolos a la quinacrina. Como contrapartida, ocasiona una pigmentación amarillenta o azul negruzca en la piel del paciente, casi siempre visible, y no se halla disponible en nuestro país⁴.

Finalmente, cabe subrayar que el tabaco puede alterar la farmacocinética de los antipalúdicos, de forma que

puede disminuir su eficacia y conducir al fracaso terapéutico, como ya ha sido observado en pacientes con LE cutáneo³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):2-3.
- Bauer F. Quinacrine hydrochloride drug eruption (tropical lichenoid dermatitis): its early and late sequelae and its malignant potential. A review. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:239-48.
- Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Antimalarials: Unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000;18:17-35.
- Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin* 2001;14:7-60.
- Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet* 1951;2:755-8.
- Zic JA, Horowitz DH, Arzubiaga C, King LE. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. *Arch Dermatol* 1991;127:1034-40.
- Gross P, Shelley W. The association of generalized granuloma annulare with antithyroid antibodies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1971;51:59-62.
- Simon M, Von den Driesch P. Antimalarials for control of disseminated granuloma annular in children. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1064-5.
- Olson N, Lindsley C. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol* 1989;16:1545-7.
- Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, Verroust J, Wechsler J, Revuz J, et al. Dermatomyositis without muscle weakness. Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol* 1995;131:1381-5.
- Cox N. Amyopathic dermatomyositis, photosensitivity and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1995;132:1014-25.
- Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002;138:1231-3.
- Fox RI, Dixon R, Guerrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):31-6.
- Fox R, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FW. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *A J Med* 1988;85:62-7.
- Kruize A, Hene R, Kallenberg C, Van Bijsterveld OP, Van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two-year double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:360-4.
- Beuthner EH, Chorzelski TP, Parodi A, Schosser R, Guin J, Cardo PP, et al. Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific anti-nuclear antibody. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:781-2.
- Worle B, Wollenberg A, Schaller M, Kunzelmann KH, Plewig G, Meurer M. Chronic ulcerative stomatitis. *Br J Dermatol* 1997;137:262-5.
- Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:609-12.
- Albers S, Glass L, Fenske N. Lichen planus subtropicus: direct immunofluorescence findings and therapeutic response to hydroxychloroquine. *Int J Dermatol* 1994;33:645-7.
- Herrero C. Antipalúdicos de síntesis: nuevas perspectivas. *Piel* 1994;9:303-6.
- Homewood CA, Warhurst DC, Peters W, Baggaley VC. Lysosomes, pH and the anti-malarial action of chloroquine. *Nature* 1972;235:50-2.
- Wozniacka A, Carter A, McCauliffe DP. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus* 2002;11:71-81.
- Gonzalez-Noriega A, Grubb JH, Talkad V, Sly WS. Chloroquine inhibits lysosomal enzyme pinocytosis and enhances lysosomal enzyme secretion by impinging receptor recycling. *J Cell Biol* 1980;85:839-52.
- Fox R. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Sem Arthritis Rheum* 1993;23:82-91.
- Ribrioux A. Antipaludéens de synthèse et peau. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:975-90.
- Nguyen T, Capra J, Sontheimer R. 4-aminoquinoline antimalarials enhance UV-B induced *c-jun* transcriptional activation. *Lupus* 1998;7:148-53.
- Weiss JS. Antimalarials medications in Dermatology. *Dermatol Clin* 1991;9:377-85.
- Khamashta MA, Buchanan NMM, Hughes GRV. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: The British experience. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):65-6.
- Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy. The North American experience. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):67-9.
- Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1999;26:1866-8.
- Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med* 1983;18:40-5.
- Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol* 1999;140:3-7.
- Houpt JB. A rheumatologist's verdict on the safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. Liability in off-label prescribing. *J Rheumatol* 1999;26:1864-6.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716-9.