

**REVISION**

**REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA**

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología  
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

# Antipalúdicos en dermatología

**ANTIMALARIALS IN DERMATOLOGY**



**Jul - Sep 2016 | Vol. 97 N°3**

## Autores | Contacto

RE Achenbach \*

\* Jefe de Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano.  
Profesor Adjunto. Departamento de Medicina. Asignatura: Dermatología. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Hospital General de Agudos "Dr. Ignacio Pirovano". Av Monroe 3550 (1430) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: [rachenbach@hotmail.com](mailto:rachenbach@hotmail.com)

No se declaran conflictos de interés.

Recibido: 01.08.2016

Aceptado para su publicación: 07.09.2016

## RESUMEN

Se realiza una breve revisión de los usos de los antipalúdicos en el lupus eritematoso y en otras condiciones dermatológicas, haciendo hincapié en la importancia de respetar la dosis máxima recomendada por día, la que variará de acuerdo con el peso ideal del paciente, medido por el Índice de Masa Corporal.

## PALABRAS CLAVES

lupus eritematoso, antipalúdicos, dosis diaria.

## SUMMARY

This article highlights the different antimalarials used within dermatology through their pharmacologic properties and mechanism of action, as well as indicating their clinical uses. In addition, contraindications adverse effects, and possible drug interactions of antimalarials are reviewed. The controversial among different countries about dosage and retinal damage are discussed.

## KEY WORDS

antimalarials, dermatology.

## HISTORIA

El origen de la quinina proviene de la Cinchona bark, planta fanerógama de Sud América, orden de las Gentianales de la familia de las Rubiaceae. Comprende 25 especies al menos, de pequeños arbustos a árboles chicos, de 5 a 15 metros de altura. Nombrada así por Carlos Linneo en honor de Doña Francisca Enríquez de Rivera, haciendo referencia a la villa, hoy ciudad de Cinchón, por ser la segunda esposa del Conde de Cinchón (Figs 1 y 2) (algunos autores refieren que es solo una leyenda).



La quinacrina (QR) fue sintetizada en 1930, en 1934 la cloroquina (CQ) y luego la hidroxiclороquina (HCQ) (1955). El primero en utilizar la quinina en el lupus eritematoso (LE) fue Payne en 1894, pero no es sino hasta 1951 en que Page la prescribe en 18 pacientes con LE; dos de ellos tenían además artritis reumatoidea, comenzando así su uso amplio en la práctica y en la literatura de países, de habla inglesa. La atebrina, muy utilizada en la guerra del Pacífico es bastante tóxica y se conoce la muerte de al menos un soldado americano, debido a un choque anafiláctico. Lamentablemente la CQ y la QR no se fabrican ni se importan en la Argentina, supuestamente debido a la resistencia del agente etiológico de la malaria, aunque las razones económicas priman, el uso actual generalizado es el de la HCQ. La quinacrina (QR) era de gran utilidad al acompañar y potenciar la acción de los otros dos, barata, de una sola dosis diaria y sin daño retinal, pero no se fabrica más.

## FARMACOLOGÍA

Presentan muy buena disponibilidad, al ser ingeridas con comidas ricas en grasas y/o proteínas; se acumulan en el hígado, bazo, leucocitos, pulmones, riñón, piel y células pigmentarias de la retina, la CH se presenta como difosfato o como hidrocлoruro (este utilizado en el coma malárico, inyectable IM). La absorción en el tubo digestivo es rápida, alcanzando la máxima concentración plasmática en 8 a 12 horas. La HCQ posee un metabolismo similar y la QR se deposita en la piel, ocasionando una coloración amarillenta; como hecho curioso se la usa en la India voluntariamente, para la esterilización de la mujer ya que produce oclusión de las trompas, al ser instilada en el útero. El 40-70% de la CQ y la HCQ se eliminan por la orina sin modificarse (se recomienda tener cuidado en pacientes ancianos con la función renal alterada); 25-40% se metabolizan en el hígado vía las CP 450 y un 5-10% en heces, la QR se elimina lentamente, menos del 1% por día pudiéndose detectarla en la orina, hasta dos meses después de suspendida. La vida media de eliminación de la HCQ es de 30-50 días (hasta cuatro-seis semanas).

## MECANISMOS DE ACCIÓN

Bastante complejo y aún no comprendido totalmente, anti inflamatorio, inmuno modulador, estabilizador del lisosoma, inhibidor de la presentación de antígenos, de las prostaglandinas y de la síntesis de citocinas pro inflamatorias, al igual que de los receptores “toll-símil” endosómicos limitando las señales a los linfocitos B, activarían las células dendríticas.

Otras acciones muy ventajosas, incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria sin prolongar el sangrado, el aumento de la unión de la insulina a su receptor en el hígado, amplificando la acción de la misma. Tanto la CQ como la HCQ, aumentan los receptores al LDL e inhiben la síntesis de colesterol hepático por lo que reducen ambos, al igual que los triglicéridos, mejorando el estado cardiovascular; por otra parte, aumentan el umbral del dolor, aún en el sano.

Los antipalúdicos atraviesan fácilmente la membrana plasmática, la base libre se deposita en el citoplasma en forma de vesículas ácidas como los lisosomas, donde se acumulan (drogas lisosoma trópicas), el PH aumenta de 4 a 6, inhibiendo las enzimas ácidas y la proteólisis.

En los monocitos, macrófagos y células dendríticas los antipalúdicos interfieren con la “digestión” de los antígenos, presentados a los linfocitos T CD4; recientemente, se ha observado que aumentan la respuesta de los CD8.

Efecto sobre las citocinas: disminuye la IL6, FNT $\alpha$  y aunque el mayor “blanco” parece ser la IL1, IL18 y el FNT $\alpha$ , junto a la inhibición endosomal de TLL.

Importante inhibidor de los receptores celulares “toll” 9, activando el sistema de la respuesta innata.

Inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, la peroxidación lipídica y la fosfolipasa A2. Sobre las metaloproteinasas actúa solo la QR.

Absorben UV y bloquean las reacciones celulares inducidas por el UVB y UVA, especialmente el eritema, no tanto la pigmentación.<sup>1,2,3,4</sup>

## INDICACIONES Y DOSIS

Dejando de lado la malaria, la que no se trata en este trabajo, la indicación principal en la dermatología es el lupus eritematoso (LE) en todas sus variantes clínicas, dado que no solo mejora la piel, sino el compromiso de órganos internos y los síntomas como: la fatiga, artromialgias, serositis, úlceras de las mucosas, calcinosis, la fotosensibilidad y la erupción cutánea. Poseen un efecto beneficioso adicional por su acción sobre los lípidos, menor número y gravedad de las trombosis, artritis, nefritis lúpica, llevando a una mayor sobrevivencia global del paciente con LE; por lo tanto, debe ser indicado en todo enfermo con LE, excepto en el caso de contraindicación absoluta.

Es importante continuar con el antipalúdico en el embarazo, puesto que previene del lupus neonatal; por otra parte el uso de éstos, permite ahorrar corticoides.

## DOSIS

En general hoy se acepta, que el daño retinal no es debido a la dosis acumulada ni al tiempo durante el que se la ha ingerido, sino a la dosis máxima diaria, la que oscila en 3,5 mg/kg/d para un peso ideal de CQ y 6 a 6,5 mg/kg/d para la HCQ, hay que buscar el peso ideal (tablas). Si estas dosis no se superan, los antipalúdicos pueden usarse por años sin riesgo ocular, inclusive en niños. Como por rutina se suelen prescribir dos comprimidos de CQ al igual que la HCQ, en pacientes de menos de 63 Kg de peso, esta dosis estándar puede ser supra terapéutica. La QR es simple, una tableta/día (100 mg), la CQ posee 100 mg cada comprimido y la HCQ 200.

En el LE discoideo crónico, se debe esperar de 4 a 6 semanas; si no mejora en tres meses, suspender el tratamiento o agregar QR esperando 3-4 semanas más; de ser posible evitar el fumar. En las variantes sub aguda, tímica y en el LE profundo la indicación estándar es el anti palúdico y como ya remarcamos, no puede faltar en el agudo ni en el LES.

Respecto de lo arriba escrito a la dosis y el riesgo de fumar, la experiencia de la escuela francesa es opuesta, no le otorgan importancia a la dosis máxima diaria sugerida respecto del peso corporal ideal, refutan la acumulación de los antipalúdicos en los tejidos grasos e ignoran el fumar como un factor de reducción de la eficacia. La importancia para ellos, radica en la concentración sanguínea de la HCQ, que debe ser de 1000 ng/ml; encontraron correlación entre la concentración plasmática y la eficacia del tratamiento. Para la toxicidad retinal, le dan importancia a la dosis acumulada total, controlando al paciente cada seis meses.<sup>5,6,12</sup> Se ha publicado un trabajo de una presentación no convencional del LE, símil rosácea que mejoró rápidamente con HCQ.<sup>15</sup>

Otras indicaciones en la dermatología: porfiria cutánea tardía, especialmente en niños es preferible a las flebotomías, las dosis estándar pueden producir toxicidad al liberarse grandes cantidades de porfirinas, por lo que la dosis recomendada es de 125 mg dos veces por semana o HCQ, 200 mg dos veces a la semana, puede acompañarse de flebotomía si existe sobrecarga de hierro a nivel hepático. Dermatomiositis: la afectación cutánea responde muy bien en general, no así la muscular que mejora con los corticoides. En las formas amiopáticas es de elección la HCQ; recientemente se ha comprobado la potenciación con la QR (de poder conseguirla). Sarcoidosis: el primer paciente publicado que mejoró su sarcoidosis con QR data de 1953. Morse y col efectúan un estudio prospectivo y sistemático, concluyendo que es útil en el compromiso cutáneo, no tanto en el

pulmonar; estaría indicada si la afectación pulmonar es progresiva, si la ocular también progresa y si existe aumento de Ca en sangre u orina con insuficiencia renal. Vale la pena intentar el tratamiento con HCQ siempre. Granuloma anular: especialmente en los niños, tardan de 4 a 6 semanas, las dosis bajas serían de utilidad. Liquen plano bucal: muy buen resultado luego de 1 a 2 meses de tratamiento, tenerlos en cuenta en casos resistentes. Urticaria solar y erupción polimorfa solar: de segunda línea luego de la fototerapia desensibilizante. Miscelánea: estomatitis ulcerativa crónica, vasculitis, epidermólisis ampollar, dermatitis atópica, esclerodermia, pseudolinfoma extendido; casos anecdóticos la mayoría.<sup>7,8,9,16</sup>

La mucinosis reticulada eritematosa, responde excelentemente, pero para el autor, al igual que otros, es solo una localización torácica del lupus eritematoso tímido.<sup>23</sup>

En las enfermedades reumáticas y autoinmunes, son de utilidad en la artritis reumatoidea aunque no retrasan el daño articular, en el síndrome de Sjögren mejoran la xerostomía, el ojo seco y la calidad de las lágrimas, al igual que los marcadores serológicos de inflamación. Ya mencionamos el beneficio que otorga a quienes padecen LE y síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos, al reducir las trombosis.<sup>7,10,18,20,21</sup>

Efectos adversos: intoxicación aguda: puede ocasionar arritmias, suicidio, paro cardíaco y se debe ser cuidadoso con los niños, tres comprimidos pueden matar al infante, de ser posible ocasionar el vómito rápidamente (difícil por la acumulación en la grasa).

A dosis terapéuticas: náuseas, dolor abdominal, insomnio, leucopenia, plaquetopenia en un caso propio, reacciones de hipersensibilidad, cefaleas, pesadillas, raramente arritmias, diarrea, anorexia y aumento de las enzimas hepáticas, casi todos efectos que son reversibles al cesar o cambiar el antipalúdico. La pigmentación cutánea azul-grisácea a negra se observa en la cara, paladar duro, antebrazos, pelo y uñas. Las interacciones medicamentosas son escasas: medir niveles séricos de penicilina, digoxina (puede estar elevado al ingerir antipalúdicos) y tener en cuenta que los anti ácidos pueden interferir en su absorción.<sup>3,4,5</sup>

Toxicidad ocular: la mayoría de los estudiosos del tema, refieren que respetando la dosis diaria máxima recomendada, la posibilidad de daño retinal es prácticamente nula, la mayoría de los casos, provienen del ámbito reumatológico, los antipalúdicos, CQ e HCQ se unen a los melanocitos de la retina. El primer caso de daño ocular fue comunicado por Hobbs en 1953; en 1966, Burns sugirió que algunos casos podrían dejar secuelas irreversibles, lo que redujo la prescripción de antipalúdicos para el LE por años, casi todos los casos eran de artritis reumatoidea (AR) y durante 1967-1976 casi no se utilizó; posteriormente, se comenzó a sospechar el tema de la dosis diaria máxima recomendada, más que la acumulada. Pueden observarse unos pocos leucocitos en la córnea, raramente, en la retina el estadio pre macular es de un granulado fino macular y disminución de reflejo foveal, escotoma central para el color rojo y tardíamente el famoso "ojo de toro", la frecuencia es baja: 1-3 cada 1000 pacientes que superan la dosis diaria recomendada.

La edad avanzada, enfermedad hepática y el hecho de utilizarlos por más de 5-10 años, incrementaría el riesgo de daño ocular (controvertido). Recordemos que los franceses controlan el ojo cada seis meses, los ingleses si la dosis diaria máxima ha sido respetada no lo hacen nunca y la escuela oftalmológica americana, una vez por año si la dosis diaria ha sido superada, en los pacientes de más de 65-70 años o los que la han utilizado por más de 5-10 años. La QR no produce toxicidad retinal alguna.<sup>5,6,13</sup>

Antipalúdicos y la psoriasis: se la utilizó con buena respuesta en la artritis psoriásica, muy pocos casos aislados de brote de pústulas, si bien todavía es controvertido el uso de los mismos, no existe evidencia firme que exacerbe o "gatille" la psoriasis, por lo que se la puede utilizar en pacientes que sufren ambas entidades, recordando que los antipalúdicos no frenan la destrucción articular, ya que, la terapia con los diferentes biológicos serían de elección.<sup>17</sup>

Las contraindicaciones son: la hipersensibilidad, alteraciones cutáneas graves como el S-J-Lyell,

anemia o leucopenia que no revierte al cambiar el antipalúdico, miastenia gravis, retinopatía irreversible y en teoría la psicosis, aunque esta última ha sido revisada y con terapia antipsicótica revierte rápidamente, en general se observa de 1 a 2 semanas luego de iniciado el tratamiento y no suele repetirse al re introducir el antipalúdico, mecanismo desconocido. Raramente, se han observado casos de hipopigmentación del cabello y efélides (1948) en personas bajo profilaxis para la malaria y solo en rubios o pelirrojos, revierte al suspender la terapia (CQ) y aparece unos 2 a 5 meses luego de comenzar la prevención anti paludismo.<sup>11</sup> Para demostrar la sensibilización alérgica, no son de utilidad los “test” de parche, solo la re introducción del fármaco, que puede realizarse con bajo riesgo.<sup>14,19,22</sup>

En conclusión, los anti palúdicos no han perdido su indicación soberana, a pesar que ya han superado los 100 años de su descubrimiento, en el LE aunque posiblemente a futuro en el LES los biológicos puedan reemplazarlos o complementarlos, pero eso ya es otra historia por escribir.

## REFERENCIAS

1. Payne J. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. Clin J 1894; 4 (5): 223-229.
2. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. Lancet 1951; 2 (6687): 755-758.
3. Wallace DJ, Dubois EL. Lupus Erythematosus. Tercera Edición. Lea & Febiger Editores. Philadelphia USA 1987; 562.
4. Kuhn A, Ochendorf F, Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. LUPUS 2010; 19: 1125-1136.
5. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in Dermatology. Dermatol Ther 2007; 20: 160-174.
6. Kuhn A, Landman A, Wenzel J. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. LUPUS 2016; 25: 830-837.
7. Danza A, Graña D, Goñi M y col. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Med Chile 2016; 144: 232-240.
8. Ringdhal-Rossmann I, Olsson R. Porphyria Cutanea Tarda: Effect and Risk Factors for hepatotoxicity from high-dose Chloroquine Treatment. Acta Derm Venereol 2007; 87: 401-405.
9. Zic JA, Horowitz DH, Arzubiaga C y col. Tratamiento de la sarcoidosis cutánea con cloroquina. Arch Dermatol 1991; 127: 1030-1040.
10. Woo TY, Callen JP, Vorhees JJ y col. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 592-600.
11. Dupre A, Ortonne JP, Viraben R y col. Chloroquine-Induced Hypopygmentacion of hair and freckles. Arch Dermatol 1985; 121: 1156-1164.
12. Frances C, Cosmes A, Duhaut P y col. Low blood concentration of Hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 2012; 148 (4): 479-484.

13. Olansky AJ. Antimalarials and ophthalmologic safety. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 19-23.
14. Evans RL, Khalid S, Kinner JL. Antimalarials Psychosis revisited. *Arch Dermatol* 1984; 120: 765-767.
15. Marzano AV, Lazzari R, Pollini H y col. Rosacea-like cutaneous lupus erythematosus: An atypical presentation responding to antimalarial. *Acta Dermatol-Venereol* 2013; 93: 106-107.
16. Stoll DM. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 696-699.
17. Sowmya Varada BS, Gottlieb AB, Merola JF, Saraiya AR, Tintle SJ. Treatment of coexistent psoriasis and lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2014; 6: 253-259.
18. Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: A meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014; 18: 634-639.
19. Soria A, Barbaud A, Assier H, Avenel-Audran M, Tétart F, Raison-Peyron N, Amarger S, Girardin P, Francès C. Cutaneous Adverse. Drug Reactions with Antimalarials and Allergological Skin Tests. *Dermatology* 2015; 231: 353-359.
20. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Antimalarials as a risk factor for elevated muscle enzymes in systemic lupus erythematosus. *LUPUS* 2016; 25: 532-535.
21. Callen JP. Optimizing Antimalarial Therapy for Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 2011; 147 (11): 1267-1268.
22. Sciascia S, Ware Branch D, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, Ruiz-Irastorza G, Tincani S, Khamashta M, Schreiber K, Hunt BJ. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Thrombosis and Haemostasis* 2016; 115 (2): 1-6.
23. Kreuter A, Scola N, Tigge C, Altmeyer P y Gambichler T. Clinical Features and Efficacy of Antimalarial Treatment for Reticular Erythematosus Mucinosis. *Arch Dermatol*. 2011; 147 (6): 710-715.