

Hidroxicloroquina como tratamiento de primera línea en el Lupus Eritematoso

Dras. Celina Lashak y Dra. María Bibiana Leroux
Rosario. Argentina

INTRODUCCION

Los antimaláricos han sido usados para el tratamiento de síntomas cutáneos de enfermedades autoinmunes desde hace mucho tiempo. Los agentes antimaláricos fueron usados inicialmente para Lupus en 1894 cuando Payne trató un caso de Lupus Discoide con quinina .

La Quinina, fue utilizada durante la segunda guerra mundial para combatir la malaria, y observaron que los soldados mejoraban sus síntomas reumáticos, por lo que se comenzaron a estudiar para tratar enfermedades como Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico con quinina. Luego aparecieron los derivados sintéticos como la Cloroquina en 1943 e Hidroxicloroquina en 1955.

Actualmente las evidencias que sugieren que la hidroxicloroquina es una medicación esencial en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), debido a que es un fármaco muy seguro con escasa toxicidad, bien tolerado y económico. No solamente mejora las lesiones en piel y la función articular sino que controla la actividad de la enfermedad, las remisiones a largo plazo y aumenta la supervivencia.

MECANISMO DE ACCION

La Cloroquina (CQ) y la Hidroxicloroquina (HCQ) son 4 aminoquinolonas que se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por un hidroxilo que le confiere a la HCQ menos toxicidad.

Los antipalúdicos son bases débiles que frenan la respuesta inmunitaria impidiendo el procesamiento antigénico, producen inmunomodulación sin inmunosupresión.

Mecanismos de acción de los antipalúdicos

- Bloqueo del procesamiento y presentación del antígeno
- Inhiben la liberación de citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α
- Pueden disminuir la formación de anticuerpos
- Inhiben la actividad de linfocitos T citotóxicos
- Disminuyen la actividad de las células NK
- Inhiben la formación y disuelven inmunocomplejos circulantes
- Regulación de la apoptosis
- Inhiben la actividad de la fosfolipasa A2: \downarrow PG y LT
- Actividad antioxidante: bloquean los radicales superóxido
- Disminución de los reactantes de fase aguda



Placa de lupus eritematoso cutáneo discoide
En cara palmar de 1° dedo de mano.
Localización infrecuente que causaba impotencia funcional y dolor.

METABOLISMO LIPIDICO - GLUCIDICO Y TROMBOSIS

La hidroxiclороquina desciende los niveles de colesterol séricos, debido a que disminuye su síntesis, inhibe la secreción de lipoproteínas de baja densidad y aumenta el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. Por lo tanto mejoran el perfil lipídico proaterogénico y la aterosclerosis precoz, factores de riesgo de la afectación coronaria prematura, que es una de las causas de mayor morbi mortalidad en el LES.

Los pacientes con Lupus que consumen HCQ, demostraron tener niveles de glucosa menores que aquellos que no consumen esta droga y mejora además los niveles de tolerancia a la glucosa, disminuyendo el riesgo de padecer diabetes mellitus, mas prevalente en los pacientes con LES.

El efecto hipoglicemiante prevalece incluso cuando se administra con corticosteroides.

La hidroxiclороquina inhibe la degradación de la insulina y prolonga la vida media del complejo receptor insulina activado, promoviendo la incorporación tisular de la glucosa

La HCQ demostró disminuir la agregación y adhesión plaquetaria. En los pacientes con síndrome antifosfolipídico el tratamiento con HCQ disminuye el riesgo de eventos trombóticos asociados o no a LES. Los pacientes con nefritis lúpica expuestos a antimaláricos tuvieron en un estudio, menos eventos trombóticos que aquellos que no se expusieron

SUPERVIVENCIA

La Cloroquina y la Hidroxiclороquina demostraron en un estudio de 232 pacientes caucásicos de España, presentar una mayor tasa de supervivencia, donde las pacientes tratados con hidroxiclороquina tenían un riesgo aumentado de morir en 4 veces, en comparación con aquellos pacientes que no la consumían, al cabo de 15 años.

En este estudio se demostró que el efecto antitrombótico, antihiperlipémico y antiglicídico podrían contribuir independientemente a la disminución de eventos trombóticos vasculares que mejoraría la supervivencia .

El estudio LUMINA también demostró una mejoría en la supervivencia, además de una enfermedad de curso más benigno en pacientes que tomaban hidroxiclороquina, en una cohorte multi-étnica de pacientes no caucásicos, conocidos por presentar grados mas graves de LES .

LES Y EMBARAZO

Es sabido que el LES una enfermedad que predomina en la mujer en su etapa fértil de la vida. El embarazo de las pacientes lúpicas se acompaña de un mayor número de complicaciones como aborto espontáneo, parto prematuro, retardo de crecimiento intrauterino, trombosis y pre-eclampsia.

Si bien la HCQ atraviesa la barrera placentaria, hay estudios sistemáticos acerca del uso de HCQ durante el embarazo que sugieren que es una droga segura . No ha habido reportes de casos de malformaciones fetales con Hidroxiclороquina.

Clows y col. realizaron un estudio con el objetivo de examinar actividad lúpica y desarrollo de embarazo y de los fetos de mujeres con LES tratadas o no con Hidroxiclороquina y las separaron en tres grupos, aquellas que no consumieron HCQ, aquellas que suspendieron el tratamiento, y las que mantuvieron el tratamiento durante todo el embarazo.

El grado de actividad lúpica fue significativamente más alto en mujeres que suspendieron la toma de Hidroxiclороquina, y tuvieron una tasa más alta de rebrotes durante el embarazo.

Las mujeres que continuaron tomando HCQ mantuvieron bajas dosis de prednisona y ninguna aumentó la actividad lúpica respecto al comienzo del embarazo. Las tasas de abortos, partos prematuros, pérdidas fetales y anomalías congénitas no tuvieron diferencias significativas entre los tres grupos.

Debido a que el uso de HCQ es seguro durante el embarazo de mujeres con LES y disminuye la probabilidad de exacerbación de la enfermedad, se aconseja la continuación del uso de esta droga en mujeres que la consumían previo a la concepción.

Las pacientes que presentan Lupus Cutáneo, pueden suspenderla, teniendo en cuenta que deben hacerlo tres meses antes de la concepción, debido a la larga permanencia de esta droga en sangre.

INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL Y OTRAS COMORBILIDADES

Sisó y col. analizaron el efecto de la Clo-roquina e Hidroxicloroquina en 206 pacientes con Nefritis Lúpica (NL). Ellos observaron que los pacientes que habían recibido HCQ antes del diagnóstico de NL, presentaron valores más bajos de creatinina y una tasa menor de falla renal terminal en comparación con los que no recibieron la droga.

Los pacientes expuestos a antimaláricos también tuvieron menor frecuencia de hipertensión, infecciones, eventos trom-bóticos y menor mortalidad

Ninguno de los pacientes con NL expuesto a antimaláricos desarrolló cáncer, en comparación con 5 pacientes (3%) de los no expuestos en 36 años de seguimiento.

También Ruiz-Irastorza y col. encontraron una prevalencia de neoplasia del 13% en pacientes no tratados con HCQ en comparación con 1,3% de los que recibieron el fármaco (14). Para explicar los potenciales efectos antineoplásicos de los antimaláricos se describieron las propiedades estabilizadoras de ADN y la inhibición de la telomerasa.

Un estudio de la Cohorte de Lupus Hopkins observó un efecto adyuvante de la HCQ y el micofenolato mofetil en controlar la Nefritis Lúpica Membranosa .

RIESGO DE EXACERBACION DE LES

El grupo de Estudio Canadiense de Hidroxicloroquina en 1991 encontró que el riesgo relativo de exacerbación severa del LES era 6 veces mayor en aquellos pacientes que discontinuaban la toma de HCQ que en aquellos que la continuaban. Una posible explicación etiopatogénica podría estar basada en la capacidad de los antimaláricos e inhibir la activación de los toll like receptores intracelulares.

Costedoat-Chalumeau y col estudiaron la relación entre la concentración sanguínea de la HCQ y su eficacia clínica en pacientes con LES y determinaron que una baja concentración de Hidroxicloroquina en sangre esta asociada fuertemente con la actividad de la enfermedad También encontraron que bajas concentraciones sanguíneas de HCQ en pacientes con LES inactivo se asocia a un riesgo de desarrollar brotes de LES durante los 6 meses subsiguientes. Estos hallazgos sugieren que una medición en sangre de HCQ podría ayudar a identificar los pacientes en riesgo de presentar exacerbaciones de la enfermedad para optimizar la eficacia de los tratamientos.

Paciente con LES: exacerbación de lesiones cutáneas agudas

