



USO DE ANTIPALÚDICOS EN LA PRÁCTICA DIARIA: MÁS ALLÁ DEL LUPUS.



Dra. Nuria Navarrete Navarrete
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
H. U. Virgen de las Nieves. Granada

ANTIPALÚDICOS

- Originalmente se desarrollaron para prevenir la malaria.
- Polvo de la corteza del quino:
 - Cloroquina
 - Hidroxicloroquina (HCQ)
 - Quinacrina





HCQ en otras enfermedades inflamatorias/ EAS

1. Sd. Sjögren
2. Dermatomiositis
3. Reumatismo palindrómico/ artritis precoz
4. SAF

HCQ en SD. SJÖGREN

Síntomas secos



- Se cree que los antipalúdicos tienen efectos favorables sobre el control de los síntomas secos.
- Sin embargo, existe cierta controversia (Ramos-Casals M et al, JAMA 2010; Gottemberg et al, JAMA 2014).

	Kruize AA (Ann Rheum Dis, 1993)	Fox RI (Lupus, 1996)	Rihl M (Rheumatolo gy, 2009)	Yavuz S (Rheumatol Int, 2011)
Tipo estudio	Prospectivo, doble ciego, placebo	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo
N	19	40	14	32
Tiempo seguimiento	1 año (400 mg/ d)	3 años (media)	6 meses	4 años
Síntomas secos	No mejoraron xerostomía ni xeroftalmía (pruebas función gl)	Mejoraron xerostomía y xeroftalmía	Mejoraron xerostomía. No mejoraron xeroftalmía.	Empeoraron a los 3 meses de suspender el tto.
Otros hallazgos	Mejoría discreta de VSG e IgG	Disminución VSG e IgG	Más eficacia si anti-alfa- fodrina (+)	

Síntomas articulares y cutáneos del SS



- El tto. inicial de las artralgias, mialgias y alteraciones cutáneas incluye la HCQ.
- Observaciones en pequeñas series de casos de SS y en enfermos con LES.

Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial.

Gottenberg JE¹, Ravaud P², Puéchal X³, Le Guern V³, Sibilia J¹, Goeb V⁴, Larroche C⁵, Dubost JJ⁶, Rist S⁷, Saraux A⁸, Devauchelle-Pensec V⁶, Morel J⁹, Havem G¹⁰, Hatron P¹¹, Perdriger A¹², Sene D¹³, Zarnitsky C¹⁴, Batouche D¹⁵, Furlan V¹⁶, Benessiano J¹⁷, Perrodeau E², Seror R¹⁵, Mariette X¹⁵.

IMPORTANCE: Primary Sjögren syndrome is a systemic autoimmune disease characterized by mouth and eye dryness, pain, and fatigue. Hydroxychloroquine is the most frequently prescribed immunosuppressant for the syndrome. However, evidence regarding its efficacy is limited.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of hydroxychloroquine for the main symptoms of primary Sjögren syndrome: dryness, pain, and fatigue.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: From April 2008 to May 2011, 120 patients with primary Sjögren syndrome according to American-European Consensus Group Criteria from 15 university hospitals in France were randomized in a double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Participants were assessed at baseline, week 12, week 24 (primary outcome), and week 48. The last follow-up date for the last patient was May 15, 2012.

INTERVENTIONS: Patients were randomized (1:1) to receive hydroxychloroquine (400 mg/d) or placebo until week 24. All patients were prescribed hydroxychloroquine between weeks 24 and 48.

[JAMA](#). 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682.

Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial.

HCQ NO MOSTRÓ MAYOR EFICACIA QUE PLACEBO al

cabo de 24 meses de tratamiento en:

- control de artralgias, sequedad y fatiga
- pacientes con anti-SSA, IgG elevada, afectación

sistémica

HCQ en DERMATOMIOSITIS



- No mejora la miopatía, sólo la afectación cutánea.
- No hay ensayos clínicos en dermatomiositis.
- Observaciones en series retrospectivas y pacientes aislados.

**HCQ en ARTRITIS PRECOZ y
REUMATISMO PALINDRÓMICO**

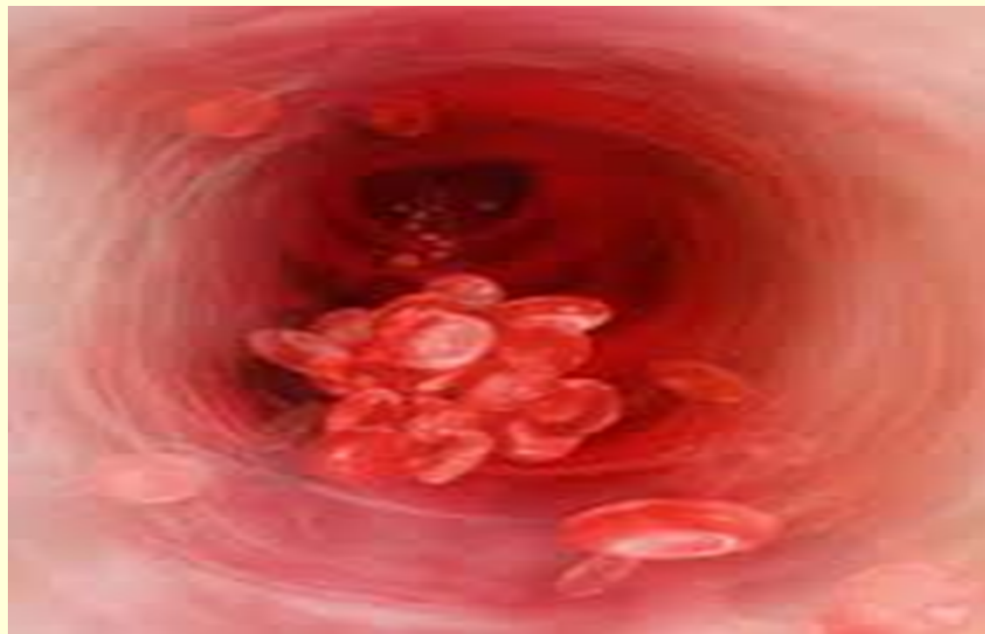
J Rheumatol. 2000 Jan;27(1):41-6.

Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials.

Gonzalez-Lopez L¹, Gamez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suarez-Almazor ME.

	HCQ	SIN HCQ
Progresión AR/ otras	29%	32% (p < 0.05)
Tiempo (meses)	162	53

HCQ en SAF y AAF (+)



ACCIÓN ANTITROMBÓTICA

HCQ podría ser útil en prevención de trombosis en población general (Loudon JR. Am J Med 1988).

HCQ + AAS favorece inhibición de actividad plaquetaria en sujetos sanos, frente a AAS sola (Achutan S et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014).

**HCQ tiene efecto antitrombótico en enfermos con
LES y/o SAF** (Ruiz-Irastorza et al. Ann Rheum Dis 2010).

HCQ podría ser beneficiosa por sus mecanismos:

- Disminuye hiperlipidemia
- Actividad antiplaquetaria (reduce homocisteína)
- Disminuye títulos AAF
- *In vitro* en humanos: reduce activación plaquetaria inducida por AAF
- En ratones con SAF: disminuye tamaño y duración del trombo

- Controversia sobre la HCQ en **PROFILAXIS PRIMARIA**: no estudios prospectivos aleatorizados.
- Estudios retrospectivos sugieren que **HCQ REDUCE EL RIESGO DE TROMBOSIS** (Erkan D. et al, Rheumatology 2002; Tektoniodu MG et al, Arthritis Rheum 2009; Jung H, Arthritis Rheum 2010; Ruiz-Irastorza G. et al, Ann Rheum Dis 2010).
 - La mayoría de los estudios se han hecho en enfermos con LES
 - Secundario a efecto de HCQ sobre la actividad del LES ¿?

Schmidt-Tanguy et al. J Thromb Haemost 2013.

- Estudio prospectivo sobre **PROFILAXIS SECUNDARIA** CON HCQ en pacientes con SAF primario con antecedentes de trombosis venosa y en tratamiento con anticoagulantes orales (AO).
- Valorar eficacia de HCQ en prevención secundaria de trombosis venosas. Seguimiento: 3 años.

20 AO + HCQ



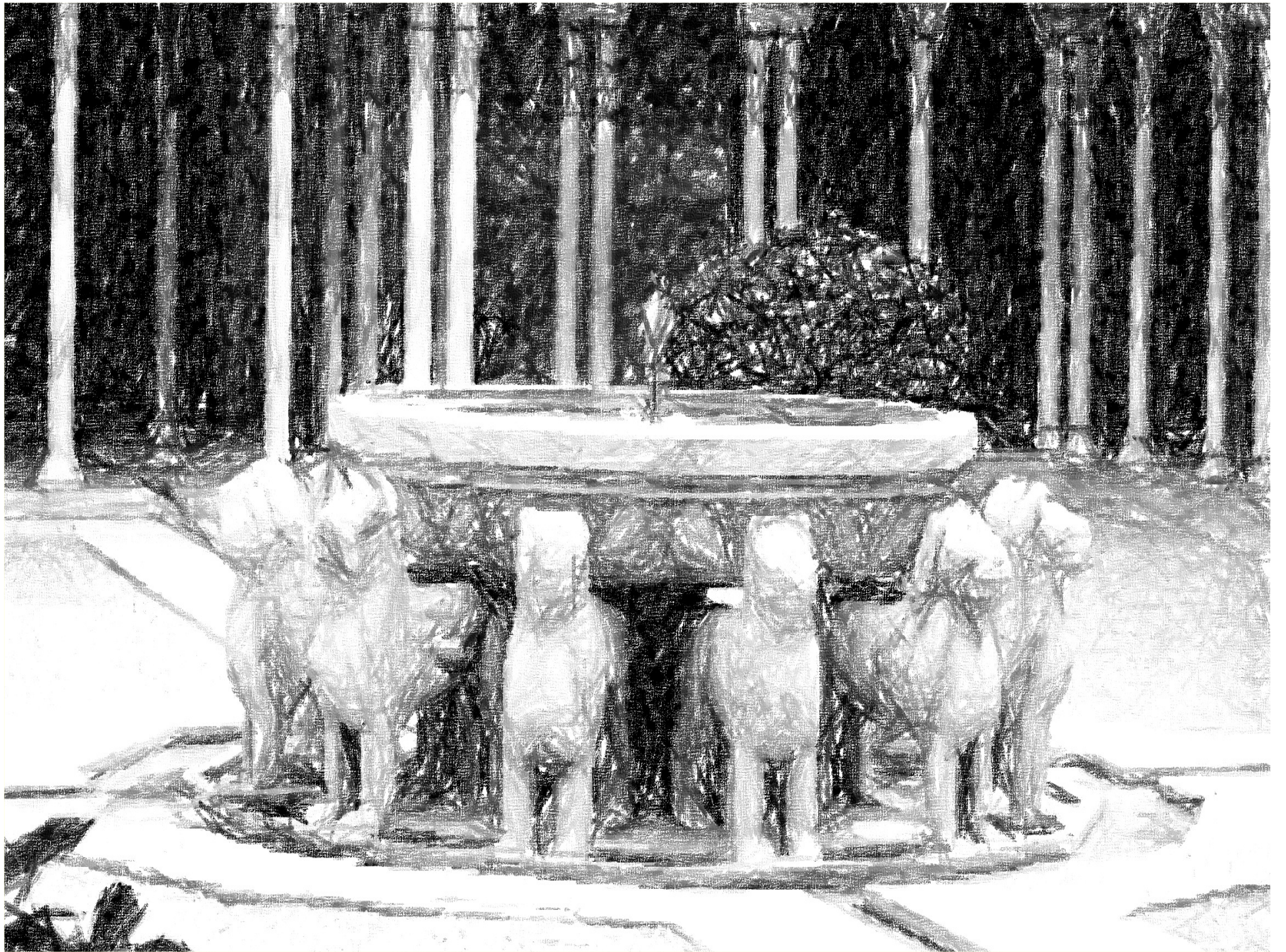
0 recurrencias

40 SAF
PRIMARIO

20 AO



6 recurrencias
(trombosis
venosas)



Semin Arthritis Rheum. 2013.

Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease.

Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR.

Table 2

Candidate diseases and conditions for treatment with hydroxychloroquine

Disease or condition	Supportive evidence	Possible mechanisms
DIABETES		
COAGULOPATÍA		
DISLIPEMIA		
Infectious diseases	Retrospective review [10] Nested case-control analysis [15] Randomized clinical trials [81,82] Prospective, open-label trials [83,84]	Post-translational viral glycosylation [88,89] Immunomodulation [93] Lymphoid accumulation [85]
Malignancy	Observational cohort [91] Adjunctive therapy in clinical trials [92] In vitro cell lines [95]	Inhibition of malignant cell growth, viability [95,97] Induction of apoptosis [99,100,104]

^a APL = anti-phospholipid.

HCQ en DISLIPEMIA

ACCIÓN HIPOLIPEMIANTE

Observaciones realizadas en enfermos LES y AR.

Disminuyen lípidos en sangre (TG, Col total y LDLc).

Mecanismos ¿?

- Atrapamiento intralisosómico de lipoproteínas.
- Reducción de lipoproteínas aterogénicas.
- Disminuye la síntesis hepática del colesterol.

HCQ en DIABETES

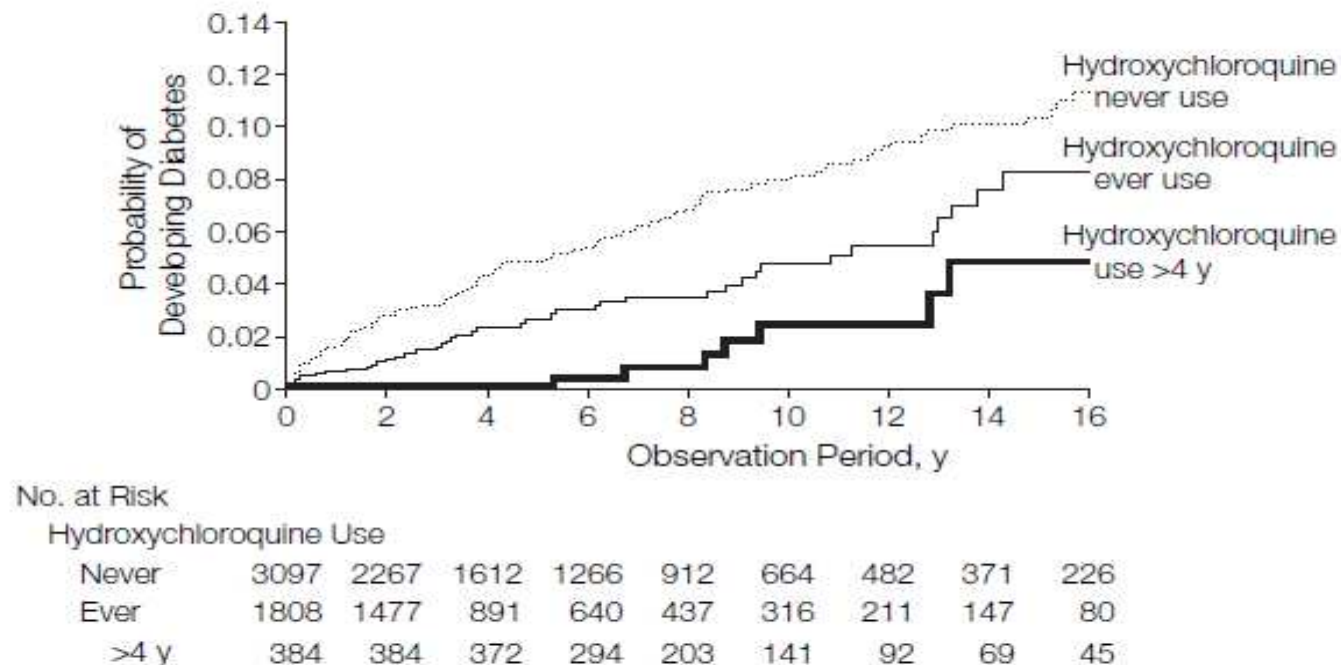
Se han observado hipoglucemias, en ocasiones sintomáticas e incluso graves, en pacientes reumatológicos en tto. con HCQ (Powrie JK et al. Am J Physiol 1991; Gerstein HC et al. Diabetes Res Clin Pract 2002).

JAMA. 2007 Jul 11;298(2):187-93.

Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis.

Wasko MC¹, Hubert HB, Lincala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, Ward MM.

Figure. Probability of Developing Diabetes in Rheumatoid Arthritis Patients According to Hydroxychloroquine Use



$P < .001$ for comparison between the groups.

HCQ disminuye el riesgo de aparición de DM en enfermos con AR.

Esta protección es mayor cuanto más tiempo de tratamiento.

Efficacy and safety of hydroxychloroquine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a double blind, randomized comparison with pioglitazone.

[Pareek A¹](#), [Chandurkar N](#), [Thomas N](#), [Viswanathan V](#), [Deshpande A](#), [Gupta OP](#), [Shah A](#), [Kakrani A](#), [Bhandari S](#), [Thulasidharan NK](#), [Saboo B](#), [Devaramani S](#), [Vijaykumar NB](#), [Sharma S](#), [Agrawal N](#), [Mahesh M](#), [Kothari K](#).

267 pacientes DM mal
controlada con sulfonilurea

Asoc. HCQ

Asoc. PIOGLITAZONA

Semanas 12 y 24:
HbA1c, glucosa ayunas, glucosa
posprandial

1) Ambos grupos mejoraron PERFIL GLUCÉMICO (p no significativa).

2) Grupo HCQ: mejor perfil lipídico (disminución LDLc (p 0.003) y CoIT (p 0.002)).

Control glucemia por HCQ



aumenta acción insulina



disminuye resistencia a insulina



control de inflamación

J Rheumatol. 2010 Jun;37(6):1136-42. doi: 10.3899/jrheum.090994. Epub 2010 May 1.

Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.

Penn SK¹, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, Manzi S, Wasko MC.

- Estudio retrospectivo.
- 326 mujeres LES o AR sin diabetes.
 - 48% LES y 18% AR tomaban HCQ.

Las pacientes que tomaban HCQ tenían **mejor control de glucemias** ($p = 0.05$); las pacientes LES con HCQ tenían **menos resistencia a insulina** ($p = 0.09$).

Effect of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and lipid parameters in rheumatoid arthritis patients without diabetes mellitus: a randomized, blinded crossover trial.

Solomon DH¹, Garg R, Lu B, Todd DJ, Mercer E, Norton T, Massarotti E.

23 pacientes AR estables y no diabéticos

Objetivo: Estudiar efecto de HCQ sobre la resistencia a insulina

HCQ

Placebo

Test de tolerancia oral a glucosa,
Índice sensibilidad insulina (ISI),
resistencia insulina (HOMA-R),
lípidos

Basal, 8
sem., 16
sem.

Table 2. Means and SDs for measures of insulin, glucose metabolism, and lipid parameters*							
	Baseline	Placebo period value	Change during placebo†	HCQ period value	Change during HCQ†	P, unadjusted‡	P, adjusted§
Insulin sensitivity index	7.7 ± 4.8	7.8 ± 4.0	0.14 ± 3.1	8.1 ± 4.5	0.4 ± 2.9	0.930	0.785
HOMA-IR	2.0 ± 1.7	1.6 ± 0.79	-0.42 ± 1.4	1.7 ± 1.0	-0.3 ± 1.5	0.575	0.308
HOMA-B	116.5 ± 100.4	109.7 ± 82.6	-6.8 ± 78.0	110.8 ± 81.6	-5.8 ± 72.9	0.468	0.902
Total cholesterol, mg/dl	192.4 ± 37.5	189.4 ± 37.9	-3.0 ± 22.4	179.7 ± 44.3	-12.7 ± 20.0	0.004	0.004
LDL, mg/dl	114.1 ± 29.8	109.9 ± 33.1	-4.2 ± 17.7	101.7 ± 36.7	-12.4 ± 20.1	0.009	0.011
HDL, mg/dl	58.1 ± 17.9	60.3 ± 17.8	2.2 ± 9.8	59.4 ± 18.2	1.3 ± 6.7	0.730	0.208
Triglycerides, mg/dl	100.6 ± 44.0	95.6 ± 44.9	-5.0 ± 20.1	92.4 ± 41.7	-8.2 ± 45.0	0.487	0.884

* HCQ = hydroxychloroquine; HOMA-IR = homeostatic model assessment for insulin resistance; HOMA-B = HOMA for beta cell function; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein.
† Change calculated from baseline value under the assumption of no carryover effect.
‡ For the difference between the change during HCQ versus placebo using Wilcoxon's signed rank tests.
§ For the difference between the change during HCQ versus placebo from linear regression model adjusting for weight change.

- ISI y HOMA-R: similares en ambos grupos
- Descenso de CoLT y LDLc en grupo de HCQ

¿La reducción de la glucemia está
relacionada con el CONTROL DE LA
INFLAMACIÓN?

Arthritis Rheum. 2010 Dec;62(12):3569-73. doi: 10.1002/art.27703.

Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases.

Rekedal LR¹, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, Solomon DH.

COMPARAR REDUCCIÓN DE HbA1c TRAS TTO. CON HCQ vs MTX

Retrospectivo.

82 enfermos diabéticos (50% AR): 45 HCQ, 37 MTX.

Comparación HbA1c pretratamiento – 12 meses.

Reducción media de HbA1c: 0.66% en grupo HCQ vs 0.11% en grupo MTX ($p = 0.041$).

JAMA. 2011 Jun 22;305(24):2525-31. doi: 10.1001/jama.2011.878.

Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis.

Solomon DH¹, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S.

- Estudio retrospectivo. 13.900 pacientes con AR o psoriasis.
- Se registraron casos de DM de nueva aparición.

Entre los pacientes con AR o psoriasis, **el riesgo para DM fue inferior en pacientes tratados con HCQ** que con MTX u otros FAMEs

HCQ en INFECCIONES

HCQ ha demostrado tener EFECTO
PROTECTOR frente a infecciones en enfermos
con EAS (Sisó A et al, Lupus 2008; Ruiz-Irastorza G et al, Arthritis
Res Ther 2009; Danza A et al, Lupus 2013).

Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus.

Ruiz-Irastorza G¹, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C.

HCQ ha demostrado tener EFECTO PROTECTOR frente a infecciones en enfermos con LES.

Table 4

Logistic regression, final model (dependent variable, major infection)

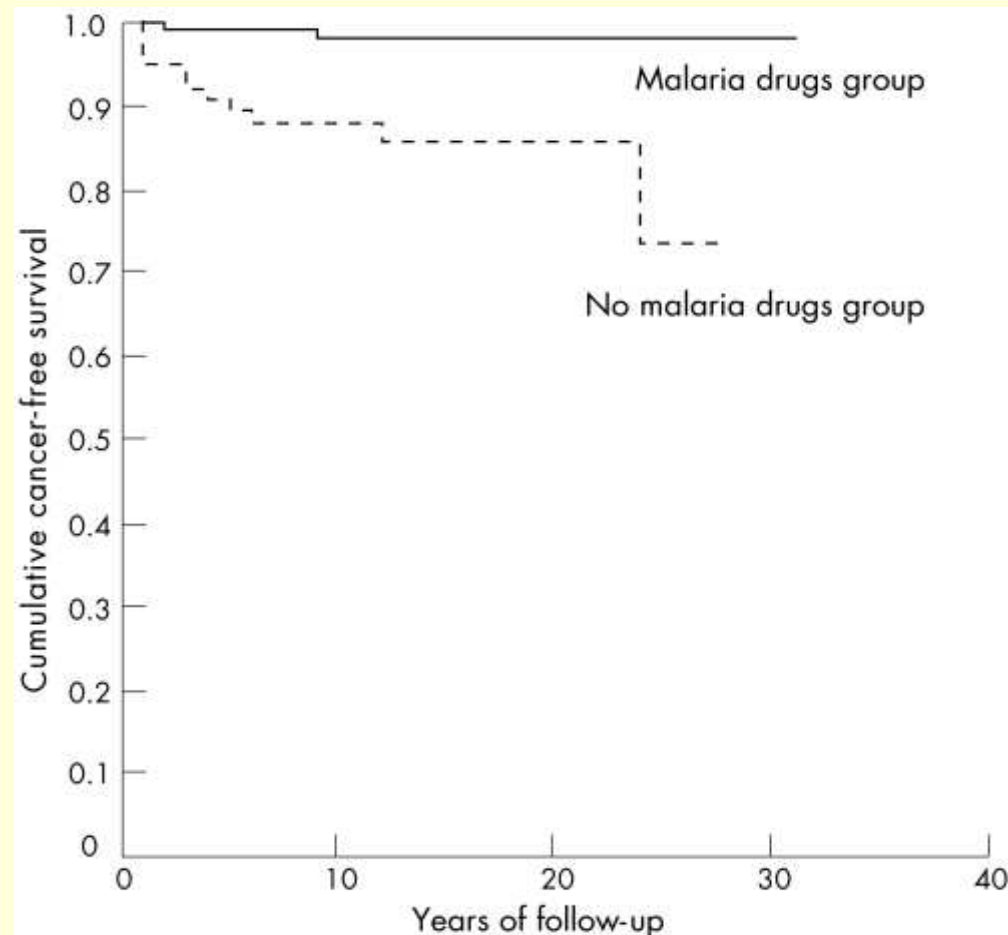
Variable	Odds ratio	95% confidence interval
Lung involvement at study point	4.41	1.06 to 18.36
Prednisone dose (mg/day)	1.12	1.04 to 1.19
Antimalarials	0.06	0.02 to 0.18
Antiphospholipid antibodies	1.88	0.66 to 5.32
Antiphospholipid antibodies x antimalarials	2.21	0.52 to 9.33
Antiphospholipid antibodies x prednisone dose	0.98	0.88 to 1.11

Antiphospholipid antibodies x antimalarials and antiphospholipid antibodies x prednisone dose are interaction variables.

- Los AP surgieron como TRATAMIENTO frente a **malaria**.
- Otras infecciones:
 - **Fiebre Q** (combinado con doxiciclina)
 - **VIH**: Resultados contradictorios: disminución de CV (Sperberg et al. ClinTher 1995; 1997) vs aumento de CV y disminución de CD4 (Paton NI et al, JAMA 2012).

HCQ en NEOPLASIAS

Algunos estudios observacionales en EAS sugieren efecto protector de HCQ (Ruiz-Irastorza G et al, Ann Rheum Dis 2007).



- Neoplasias hematológicas, glioblastoma (Sotelo J, Ann Intern Med, 2006; Mukhopadhyay A, Expert Rev Hematol 2011).
 - HCQ parece mejorar la respuesta al tto. quimioterápico
 - Se requieren dosis muy elevadas de HCQ

- Cloroquina e HCQ se comportan como inhibidores de la autofagia.
- Pueden ser útiles en combinación con tratamientos específicos antineoplásicos. En estudio en melanoma metastásico, cancer próstata, mama y otras (Gewirtz DA. Radiat Res 2014).



HCQ en otras enfermedades

1. Porfiria cutánea tarda
(manifestaciones cutáneas)
2. Sarcoidosis (manifestaciones cutáneas)
3. Fascitis eosinofílica
4. Asma
5. Sd. piernas inquietas
6. Alopecia areata
7. Enfermedad injerto contra huésped

A lo largo de la historia del uso de los AP, se ha observado y estudiado su efecto sobre trastornos metabólicos y otras patologías diferentes al LES y AR.

HCO dispone de propiedades que la hacen un fármaco muy versátil.

- 1) 1ª línea en tratamiento del LES. HCQ aumenta la supervivencia en LES.
- 2) Controversia en sd. Sjögren.
- 3) Efectos hipoglucemiantes, antitrombóticos, hipolipemiantes: Efecto cardioprotector.

GRACIAS