



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANTIPALÚDICOS EN ENFERMEDADES
AUTOINMUNES Y CÁNCER**

Autor: Álvaro de Diego Serrano

Fecha: Febrero de 2020

Tutor: José Ángel Otero Gil

ÍNDICE

1.	RESUMEN (ABSTRACT)	2
2.	INTRODUCCIÓN	2
2.1	Mecanismo inmunomodulador de los antipalúdicos aminoquinolínicos	3
2.2	Cuatro enfermedades autoinmunes tratadas con antipalúdicos aminoquinolínicos	3
2.2.1	Lupus eritematoso sistémico (LES).....	4
2.2.2	Artritis reumatoide (AR)	4
2.2.3	Síndrome de Sjögren (SS)	4
2.2.4	Liquen plano (LP)	5
2.3	Efectos de las aminoquinolinas sobre el cáncer.....	5
2.3.1	Proceso autofágico	5
2.3.2	Mecanismo de inhibición de la autofagia.....	6
2.4	Toxicidad retiniana asociada a antipalúdicos aminoquinolínicos	6
3.	OBJETIVOS	7
4.	METODOLOGÍA.....	7
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
5.1	Importancia de los receptores tipo Toll y de las células B en los procesos autoinmunes	7
5.1.1	Lupus eritematoso sistémico (LES).....	8
5.1.2	Artritis reumatoide (AR)	8
5.1.3	Síndrome de Sjögren (SS)	9
5.1.4	Liquen plano (LP)	9
5.2	Antipalúdicos aminoquinolínicos: mecanismo adicional de inhibición de los receptores tipo Toll y efectos de la hidroxiclороquina sobre células B	10
5.2.1	Los antipalúdicos interactúan con el material genético	10
5.2.2	La hidroxiclороquina provoca efectos sobre células B autorreactivas	11
5.3	Cloroquina e hidroxiclороquina en la terapia antitumoral.....	12
5.3.1	Eficacia demostrada sobre pacientes.....	12
5.3.2	Potencial terapéutico y más mecanismos anticancerígenos	13
5.4	Disminución del riesgo de retinopatía por hidroxiclороquina	15
5.4.1	El problema de usar el peso corporal ideal (IBW) en vez del real (ABW)	15
5.4.2	Factores de riesgo	16
5.4.3	No se siguen las pautas de dosificación	16
6.	CONCLUSIONES	17
7.	BIBLIOGRAFÍA	17

1. RESUMEN (ABSTRACT)

Conocida es la acción polifacética que la cloroquina y la hidroxiclороquina ejercen sobre el sistema inmune humano. En el presente artículo se analiza la relevancia que poseen los receptores tipo Toll y las células B en diferentes enfermedades autoinmunes, y se contemplarán como posibles dianas farmacológicas demostrando el efecto que ejercen los dos antipalúdicos sobre ellas. Por otro lado, se muestra la eficacia de ambos fármacos en distintos pacientes con algún tipo de neoplasia, partiendo de su capacidad para eliminar las resistencias que se presentan contra algunos antitumorales. De la misma manera se recopilan las últimas investigaciones que revelan futuros usos de ambos antipalúdicos en el cáncer y mecanismos de acción alternativos. Para contrarrestar la toxicidad en la retina que pueden llegar a provocar se propone ajustar las dosis en función del peso corporal real, y se pone el foco de atención en las pautas de dosificación que se están recetando y que no cumplen con lo recomendado.

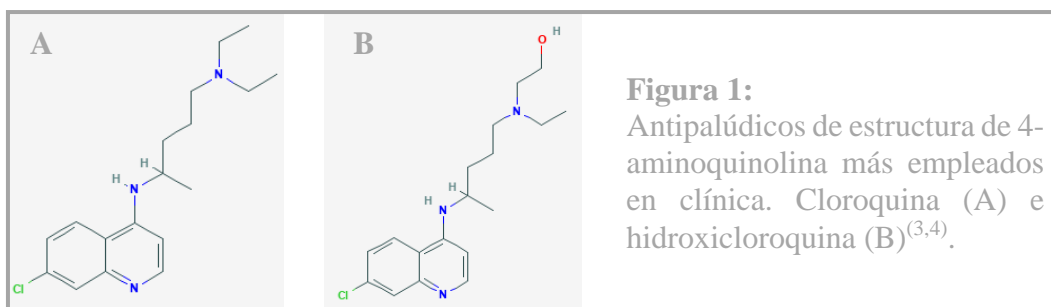
Palabras clave: Célula B, Cloroquina, Hidroxiclороquina, Mecanismo de acción, Peso corporal, Receptor tipo Toll, Terapia combinada, Toxicidad.

Known is the multifaceted action that chloroquine and hydroxychloroquine make in the human immune system. In this article the relevance of the Toll like Receptors and B cells in different autoimmune diseases is analyzed, and they will be considered as possible pharmacological targets demonstrating the effect that the two antimalarials make on them. On the other hand, it shows the effectiveness of both drugs on different patients with some type of neoplasm, based on their ability to eliminate the resistances that appears in some antitumor drugs. In the same way, the latest research that reveals future uses of both drugs in cancer and alternative mechanisms of action are collected. In order to counteract the toxicity in the retina that they can induce, it's proposed to adjust the doses according to the actual body weight, and attention is paid to the dosage guidelines that are being prescribed because they don't comply with the recommendations.

Keywords: B cell, Body weight, Chloroquine, Combined therapy, Hydroxychloroquine, Mechanism of action, Toll like receptor, Toxicity.

2. INTRODUCCIÓN

Tal y como su nombre indica, los antipalúdicos derivados de la quinolina se han utilizado tradicionalmente (y todavía a día de hoy) en el tratamiento y profilaxis de las infecciones por parásitos del género *Plasmodium*. Aprovechando su capacidad para hacer variar el pH y para unirse a distintos metabolitos necesarios para la viabilidad de estos microorganismo, se ha hecho frente a nada menos que a toda una pandemia como es el caso de la malaria. A día de hoy la cloroquina y la hidroxiclороquina, dos compuestos aminoquinolínicos, han sido recicladas (en lo que a su uso se refiere) para tratar enfermedades que nada tienen que ver con las parasitarias, de forma que empleándolas en dosis más elevadas y durante periodos de tiempo más largos se han hecho un hueco en las terapias frente a procesos autoinmunes, y todo apunta a que también lo van a hacer en aquellas dirigidas contra el cáncer. Gracias a sus características estos dos antipalúdicos ofrecen una amplia gama de efectos sobre las células del sistema inmunario humano y sobre diversas moléculas que median en él. Debido a esta multiefectividad son una alternativa en estos dos tipos de patologías inmunomediadas y no por ello resultan menos efectivos que otros fármacos empleados con el mismo propósito y que tienen como objetivo dianas más concretas^(1,2).



2.1 Mecanismo inmunomodulador de los antipalúdicos aminoquinolínicos

Tanto la cloroquina (CQ) como la hidroxiclороquina (HCQ) actúan como bases débiles y son capaces de atravesar membranas lipídicas, de manera que pueden acumularse en distintas vesículas citoplasmáticas provocando en ellas un aumento de pH de 4 a 6^(1,5). Esta variación del pH tiene consecuencias sobre la función inmunoreguladora, en concreto interfiere con el procesamiento y la presentación antigénica, regulándolos a la baja:

- Macrófagos y monocitos necesitan valores exactos de pH para llevar a cabo la digestión de proteínas (muchas de ellas posibles antígenos) en el fagolisosoma⁽¹⁾.
- Se interrumpe el ensamblaje de receptores, incluidas las moléculas de clase II del MHC (se encuentran en células con capacidad fagocítica): un pH más alto en el retículo endoplásmico estabiliza la proteína del MHC con cadenas invariantes e impide su desplazamiento por autoantígenos de baja afinidad⁽¹⁾.

Las acciones descritas hasta el momento conducen a que ambos antipalúdicos tengan una serie de efectos inmunomoduladores como la inhibición de la formación de inmunocomplejos y de la producción de citocinas proinflamatorias o la regulación al alza de la apoptosis de linfocitos autorreactivos. Poseen también otros muchos efectos (antioxidantes, mejora del perfil lipídico, inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria, etc.) que repercuten indirectamente en el buen funcionamiento de los mecanismos de defensa⁽¹⁾. Debido a ello, la suma de todos estos efectos otorga a los antipalúdicos un puesto privilegiado en la paliación de las manifestaciones en algunos procesos autoinmunes, haciéndolos ser en ocasiones el tratamiento de elección^(6,7).

Se sospecha que poseen otra acción complementaria a la anterior que consiste en la capacidad de interactuar con los ácidos nucleicos impidiendo su unión con los receptores tipo Toll (TLR) y su activación descontrolada⁽⁵⁾. Estos receptores se encargan de reconocer diversos patrones moleculares asociados a patógenos (por ejemplo DNA vírico o bacteriano) y se activan desempeñando un papel fundamental a nivel de la inmunidad innata y a la hora de coordinarla con la respuesta adaptativa. En ocasiones pueden ser estimulados erróneamente por moléculas endógenas dando lugar a una patología autoinmune.

2.2 Cuatro enfermedades autoinmunes tratadas con antipalúdicos aminoquinolínicos

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMIDs) comprenden más de 100 tipos diferentes de patologías entre las que se encuentran la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso (LES), el síndrome de Sjögren (SS) y el liquen plano (LP)^(8,9). Las IMIDs hacen referencia a un conjunto de enfermedades crónicas caracterizadas por la presencia de inflamación como consecuencia de respuestas exageradas o poco apropiadas por parte del sistema inmune⁽¹⁰⁾. Entre el 5 y el 8 por ciento de la población mundial sufre una patología de

estas características⁽¹¹⁾, y algunas de ellas, como las mencionadas, pueden ser tratadas empleando antipalúdicos en altas dosis y durante largos periodos de tiempo^(6,7,12,13).

Todas ellas coinciden en que su etiología no está del todo aclarada, y puede ser tanto genética como ambiental⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Por lo general se sospecha que ambos factores sean necesarios para que se inicie la enfermedad⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Hay que tener en cuenta que el sexo es un factor de riesgo a la hora de padecer una enfermedad autoinmune, siendo las mujeres más susceptibles⁽¹⁴⁾. La herencia del alelo DR2 del antígeno leucocitario humano (HLA-DR2) y de otros alelos asociados a este antígeno parece estar implicada en la susceptibilidad genética de estos cuatro procesos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Otra posible causa en el caso del LES está relacionada con la herencia del deterioro en la eliminación de DNA procedente de la muerte celular⁽¹⁴⁾. Los factores ambientales que pueden desencadenar estas patologías varían desde el nivel de estrógenos y la luz ultravioleta (en el caso del LES)⁽¹⁴⁾ hasta alérgenos de contacto y vacunas (como ocurre en el LP)⁽¹⁷⁾. Pero si hay que destacar un factor del que se sospeche por encima de todos es el de las infecciones, generalmente las provocadas por virus⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Los medicamentos en algunas ocasiones también pueden ser los responsables^(14,17).

En lo que a epidemiología se refiere, la AR tiene una prevalencia del 0,24 por ciento en todo el mundo y se diagnostican al año en torno a 40 nuevos casos por cada 100.000 habitantes⁽¹⁸⁾. En el caso del LES la incidencia se encuentra entre 1 y 25 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia (en los últimos 40 años se ha triplicado)⁽¹⁹⁾. Mucho menores son estas medidas para el SS⁽²⁰⁾ y para el LP (este último cuenta con unos datos epidemiológicos muy escasos)⁽¹⁷⁾.

2.2.1 *Lupus eritematoso sistémico (LES)*

Se trata una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos contra el ADN y otros componentes nucleares, como las ribonucleoproteínas (es una hipersensibilidad de tipo III, es decir, con participación de inmunocomplejos)⁽¹⁴⁾. Es crónica y puede afectar a casi cualquier órgano del cuerpo⁽²¹⁾. Las manifestaciones clínicas varían de un paciente a otro, presentándose en forma de afecciones leves de la articulación y la piel hasta procesos más serios de tipo renal, hematológico o del sistema nervioso central, pudiendo llegar a ser mortal⁽²¹⁾.

2.2.2 *Artritis reumatoide (AR)*

Es un trastorno inflamatorio crónico y de carácter sistémico que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales. Debido a la erosión del cartílago y el hueso, si no es tratada correctamente puede ocasionar la destrucción de las articulaciones dando lugar a deformidades. Estos daños acabarían provocando una discapacidad locomotora en un plazo de 10 a 20 años⁽²²⁾.

Por sus efectos sobre esta patología, la cloroquina y la hidroxicloroquina son considerados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), y se emplean en combinación junto a otros antirreumáticos^(12,23) o en monoterapia para los casos más leves⁽¹²⁾.

2.2.3 *Síndrome de Sjögren (SS)*

Es otro trastorno inflamatorio autoinmune crónico que cursa con una disminución de la función de las glándulas lagrimales y salivales, pudiendo verse afectada también la glándula exocrina. Esto desemboca en síntomas de ojo seco (queratoconjuntivitis seca) y boca seca (xerostomía), junto con otra variedad de manifestaciones que pueden afectar a muchos otros

tejidos y órganos⁽²⁴⁾. Por ello, este trastorno se confunde muchas veces con AR o LES, y se diagnostica mal a casi la mitad de los pacientes con SS⁽¹⁶⁾.

2.2.4 Liquen plano (LP)

De los anteriores, resulta ser el proceso más atípico⁽¹³⁾. Se trata de una enfermedad idiopática de la piel, el pelo, las uñas y las membranas mucosas que afecta con más frecuencia a adultos de mediana edad⁽¹⁷⁾. Hay distintas variantes de liquen según la zona afectada (cutáneo, oral, genital, planopilaris, etc.)⁽¹³⁾. Los principales síntomas con los que cursa son las pápulas y placas violáceas planas que se sitúan en las muñecas, los antebrazos, los genitales, la región distal de las extremidades inferiores y la región presacra⁽¹⁷⁾.

2.3 Efectos de las aminoquinolinas sobre el cáncer

Se han descrito diversos mecanismos por los cuales la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) pueden actuar a este nivel, pudiendo darse un efecto sinérgico entre ellos⁽²⁾. De todos el que más relevancia posee es el de la interferencia con la autofagia, proceso que se encuentra implicado en la resistencia a muchas terapias antitumorales^(2,25-27).

Se pueden clasificar en dos tipos, directos e indirectos. Dentro los primeros se encuentra incluido el del bloqueo de la autofagia y otros como la inhibición de la vía de señalización TLR9/ factor nuclear kappa B, la inhibición de la señalización CXCL12 / CXCR4 y la interferencia con la vía p53⁽²⁾. El papel que juega TLR9 ha quedado establecido en diversos estudios *in vitro*, aumentando su expresión en distintos procesos de invasividad⁽²⁾. Entre los efectos indirectos cabe destacar la inmunomodulación, la normalización de la vasculatura tumoral (a priori parece un efecto contraproducente, pero la evidencia recoge bastantes efectos beneficiosos a su favor) y la interrupción de la interacción de CAF con células cancerosas. Los dos últimos son exclusivos de cloroquina⁽²⁾.

2.3.1 Proceso autofágico

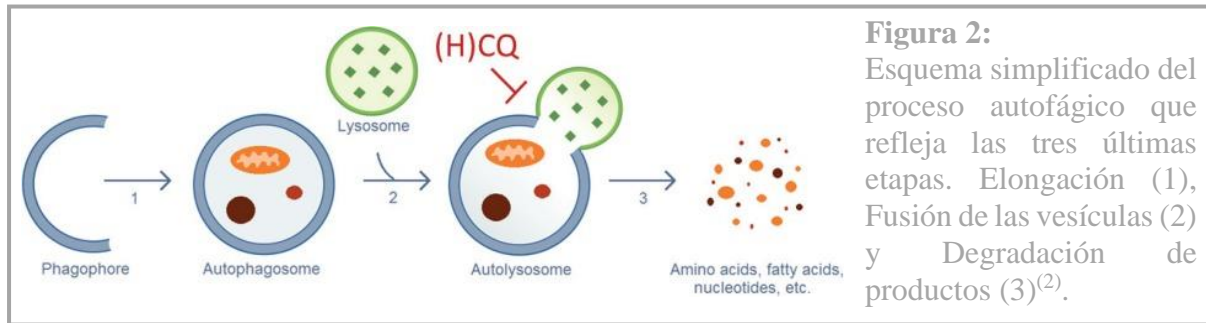
Cuando se habla de autofagia en el contexto de cáncer se refiere principalmente a la macroautofagia, no confundir con microautofagia o con autofagia mediada por chaperonas (ésta última también se ha implicado con el desarrollo de tumores, pero en menor medida)^(2,26,27).

Se trata de un proceso de reciclaje intracelular, donde componentes celulares viejos o defectuosos son destruidos para dar lugar a unidades más sencillas (nucleótidos, aminoácidos y ácidos grasos) que serán utilizados para cubrir necesidades metabólicas⁽²⁶⁾. En el caso de los tumores puede llegar a ser una vía de supervivencia en condiciones adversas como el estrés metabólico, la hipoxia, la quimioterapia o la radioterapia^(2,26). Lo más característico de este proceso es que puede adoptar funciones totalmente opuestas, de forma que en etapas iniciales puede actuar ejerciendo un efecto antitumoral, mientras que en etapas más avanzadas favorece su supervivencia y progresión⁽²⁶⁾.

Se encuentra dividido en cinco etapas bien diferenciadas, que comienzan por la fase de iniciación que es seguida de la nucleación, elongación y fusión de las vesículas, para concluir en la etapa final de degradación de los productos intravesiculares⁽²⁷⁾. El biomarcador más empleado para la evaluación de la autofagia en los distintos ensayos clínicos es el nivel de LC3-II, una proteína conjugada con lípidos que se forma en la etapa de elongación⁽²⁷⁾.

2.3.2 Mecanismo de inhibición de la autofagia

A nivel clínico y en la actualidad, los únicos fármacos disponibles para llevar a cabo este proceso son cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ)⁽²⁵⁾. Ambos son capaces de interferir en la cuarta etapa del proceso, impidiendo la fusión de los autofagosomas con los lisosomas y la posterior degradación del autolisosoma⁽²⁾. Debido a su carácter básico, HCQ y CQ se protonan en ambientes ácidos como el del interior de los lisosomas, quedando atrapadas dentro de ellos y provocando un aumento en el pH, que imposibilita a las enzimas lisosómicas llevar a cabo su función degradativa⁽²⁾.



2.4 Toxicidad retiniana asociada a antipalúdicos aminoquinolónicos

El efecto adverso más grave registrado en estos fármacos se describe como maculopatía en ojo de buey bilateral, que cursa con despigmentación de las células del epitelio pigmentario retiniano (RPE) en la mácula central y una pequeña zona alrededor de la fovea que no se ve afectada⁽¹⁾. Su detección precoz es esencial debido a la elevada semivida que poseen los antipalúdicos sobre la retina, hecho que puede conducir la pérdida de visión irreversible aún habiendo interrumpido el tratamiento^(28,29).

El mecanismo de toxicidad por el cual se produce la retinopatía no está del todo claro. Hasta ahora se sospechaba que podía deberse a una interferencia sobre los conos y los bastones del epitelio pigmentario de la retina (RPE), ya que los antipalúdicos tienden a unirse a la melanina y acumularse en las zonas en las que ésta se encuentra presente^(12,29). Se ve que en los últimos años se han ido reforzando otras hipótesis como la que establece que HCQ y CQ inhiben la capacidad absorción del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2). Este polipéptido, situado en células de epitelio pigmentario retiniano (RPE), parece ser pieza fundamental en el reciclaje del trans-retinol, de ahí que su inhibición pueda ser fundamental en el desarrollo de maculopatía. El resto de hipótesis sitúan el daño en el RPE como paso fundamental para el desarrollo y progresión de la enfermedad, pero no consiguen aclarar como se produce exactamente⁽²⁸⁾.

Como se comentaba anteriormente, prevenirla es esencial, entre otros motivos porque no existe ningún tratamiento efectivo para la restauración de la visión en estos casos⁽²⁸⁾. Para ello, algunas de las pruebas utilizadas hasta el momento varían desde exámenes rutinarios que incluyen la tabla de Amsler, el examen de visión en color o las pruebas del campo visual; hasta pruebas más modernas como la autofluorescencia de fondo (FAF), la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la microperimetría (MP)⁽²⁹⁾. Otra forma efectiva para prevenir la toxicidad en la retina tiene que ver con el cumplimiento de la dosificación. De esta manera quedan establecidas las pautas posológicas y la dosis máxima diaria recomendada en tratamientos de larga duración. Esta última, para la HCQ puede ser de 5 mg/kg de peso corporal real / día⁽⁶⁾ o de 6,5 mg / kg de peso corporal ideal / día⁽³⁰⁾. En el caso de la CQ es menor, siendo 2,3 mg / kg de peso corporal real / día⁽⁷⁾ o 2,5 / kg peso corporal real / día⁽³¹⁾ según la fuente consultada.

3. OBJETIVOS

Los propósitos de la presente revisión bibliográfica serán:

- Conocer los mecanismos mediante los cuales los antipalúdicos, en concreto la hidroxicloroquina, ejercen su acción sobre distintas enfermedades de carácter autoinmunitario, destacando el papel de los receptores tipo Toll y de las células B en estos procesos.
- Evaluar la eficacia de introducir cloroquina e hidroxicloquina junto a diferentes tratamientos frente al cáncer, además de analizar su potencial farmacológico sobre distintas neoplasias identificando posibles mecanismos de acción.
- Por último se abordarán diferentes maneras para hacer disminuir la toxicidad que provoca la hidroxicloroquina.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una profunda búsqueda bibliográfica a través de distintas bases de datos como “PubMed”, “Google Achademy”, “UpToDate” y la Biblioteca del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Se han escogido los textos más actuales, en su mayor parte artículos y libros de los últimos tres años, evitando hacer uso de bibliografía anterior al año 2010.

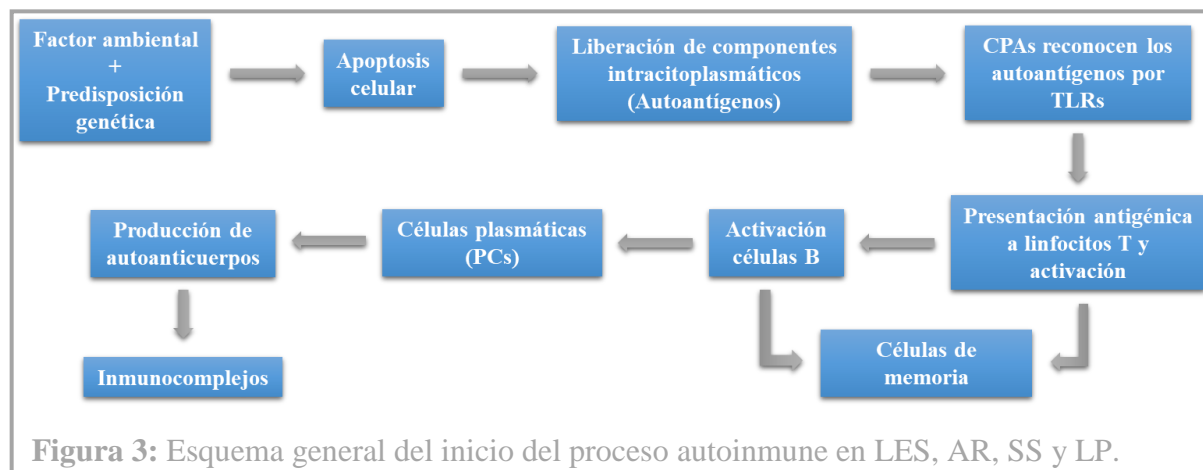
Términos de búsqueda del estilo de “(Chloroquine OR Hydroxychloroquine) AND Systemic Lupus Erihematosus”, “(Chloroquine OR Hydroxychloroquine) AND Cancer AND Autophagy” o “Hydroxychloroquine Retinopathy” han sido los empleados para proceder a la obtención de información en los anteriores buscadores.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Importancia de los receptores tipo Toll y de las células B en los procesos autoinmunes

El lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Sjögren (SS) y el liquen plano (LP) son los cuatro procesos autoinmunitarios escogidos para su análisis. En lo que a patogenia se refiere, las cuatro presentan diferencias bastante marcadas, pero también guardan algunas similitudes y siguen un proceso de desarrollo de la enfermedad común para todas. Este proceso comienza tras la exposición a algún factor ambiental que provoca la apoptosis de distintas células, las cuales vacían su contenido al medio. Esto da lugar a la liberación de péptidos (en el caso de AR), ácidos nucleicos (en LES), complejos proteína-RNA (en SS) y otras moléculas aún no aclaradas (en LP), que van a ser reconocidas como sustancias extrañas, cuando no debería ser así, por las células presentadoras de antígenos (CPAs) en aquellos organismos con alguna deficiencia genética que los harán susceptibles de autoinmunidad. Es decir, estos productos liberados ahora pasarán a ser antígenos y como tales podrán activar los mecanismos de defensa del organismo. Una vez reconocidos por CPAs (macrófagos, células B, etc.), éstas llevan a cabo su función y los muestran a los linfocitos T, los cuales se activarán provocando a su vez la estimulación de los linfocitos B. De esta manera se da por iniciada la respuesta innata que conducirá a la liberación de citocinas y a la activación o inhibición del resto de células inmunes, dando lugar así a la inflamación y al daño en los tejidos. Pero esto no acaba aquí ya que también entra en juego la inmunidad adquirida donde

las células B empiezan a producir a gran nivel anticuerpos específicos para esos antígenos endógenos, es decir, se generan autoanticuerpos que al reconocer a sus ligandos acabarán dando lugar a los inmunocomplejos característicos de estas enfermedades. Se formarán células de memoria (de tipo B en LES, AR y SS; y de tipo T en LP) y todo ello tendrá como consecuencia la repetición de todo este ciclo dando lugar a la cronificación de la enfermedad^(15-17,32).



5.1.1 Lupus eritematoso sistémico (LES)

Las células B en estos pacientes presentan una función de sus TLR9 defectuosa que es consecuencia de una baja expresión de las moléculas de superficie CD19 y CD21⁽³³⁾. También se ha observado una retención del antígeno por el BCR consecuencia de un reclutamiento retrasado de la tirosina quinasa Lyn⁽³²⁾.

De esta forma son susceptibles de ser activadas en los centros germinales por las células dendríticas (DCf) tras presentarlas los autoantígenos (através del co-compromiso BCR extracelular y TLR9 intracelular). Esto provoca la maduración de células B en células plasmáticas (PCs), las cuales pueden tomar dos vías⁽³²⁾:

- a) Quedarse en los centros germinales produciendo autoanticuerpos donde acabarán formando (junto con los ácidos nucleicos de restos apoptóticos) inmunocomplejos. Éstos provocarán la activación de fagocitos y de células dendríticas (DCm), dando lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α)⁽³²⁾.
- b) Migrar al tejido inflamado donde se convierten en células plasmáticas de larga vida (LLPC) que producirán anticuerpos contribuyendo así a formar complejos inmunes⁽³²⁾.

Todo este proceso dará lugar al rescate de las células B autorreactivas de la anergia y a su activación⁽³²⁾, y por su parte los complejos inmunes que contienen ADN estimularán los TLR9⁽¹⁴⁾. Esto conduce a una mayor secreción de IFN tipo 1 que será una estimulación adicional para que las células B perpetúen la secreción de anticuerpos anti-ADN⁽¹⁴⁾.

5.1.2 Artritis reumatoide (AR)

Se ha encontrado una elevada expresión de receptores tipo Toll (TLR2, TLR3, TLR4 y TLR9) en el tejido sinovial reumatoide que pueden ser activados tanto por ligandos exógenos (peptidoglucano o DNA bacterianos) como endógenos (proteínas, fibrinógeno o hialuronano)⁽¹⁵⁾. También pueden ser activados por ácidos nucleicos del propio tejido⁽⁵⁾. Existen diferentes modelos animales para explicar la enfermedad según que uniones se den y que

receptores se activen, y se ha observado que la ausencia de algunos de ellos puede limitar o incluso evitar la artritis⁽¹⁵⁾.

Aquí también las células B podrán tomar dos caminos distintos una vez activadas (por linfocitos T en este caso)⁽¹⁵⁾:

- a) Migrar a la articulación (membrana sinovial) donde se van a dedicar a secretar autoanticuerpos contra proteínas modificadas (ACPAs) y así fomentar la formación de inmunocomplejos. De esta manera se activarán los mastocitos sinoviales que a su vez facilitarán la entrada de más ACPAs, provocarán la fijación del complemento y liberarán quimioatrayentes. Como resultado aumentará la permeabilidad vascular y se potenciará la respuesta adaptativa (punto de inflexión)⁽¹⁵⁾.
- b) No desplazarse de los órganos linfáticos centrales, donde se dedicarán a secretar anticuerpos que acabarán formando inmunocomplejos. En este caso, no todos los complejos inmunes son específicos contra péptidos alterados, pueden ser también aquellos contra virus u otros xenoantígenos los que atraigan a los mastocitos a la membrana sinovial⁽¹⁵⁾.

5.1.3 Síndrome de Sjögren (SS)

Resulta curioso que en áreas sensibles como los ojos y la boca, las células presentadoras de antígenos (CPs) ocultan sus TLR dentro de los compartimentos lisosomales para prevenir los daños que resultan su activación errónea por ligandos endógenos⁽¹⁶⁾.

En este síndrome se liberan proteínas procedentes de la apoptosis de tejidos glandulares resistentes a la degradación (concretamente la proteína RO/SSa) y que presentan RNAs asociados (como es el caso de hYRNA para la proteína RO/SSa) a los cuales se unen dando lugar a un complejo “proteína – RNA”. Precisamente este RNA asociado posee similitudes con secuencias de patógenos virales, lo que se traduce en un reconocimiento a nivel de TLR de tipo 7 y 9 en las CPAs (parece ser que en este caso no se encuentran todo lo ocultos que cabría esperar)⁽¹⁶⁾. Una vez reconocidos por las células dendríticas, éstas mediarán la respuesta inmune adquirida correspondiente (fomentando la producción de autoanticuerpos por células B y la formación de inmunocomplejos) y activarán también los mecanismos innatos⁽¹⁶⁾.

5.1.4 Liquen plano (LP)

Como ya se ha comentado, de todas las enfermedades a las que se hace alusión en esta revisión, es a la que menos interés a nivel de patogenia y etiología le han dedicado los científicos, por lo que no está clara del todo. Aun así se ha conseguido arrojar algo de luz en la relevancia que poseen los TLR en esta patología, y es que parece ser que éstos receptores, al igual que en las anteriores enfermedades, son responsables de iniciar la enfermedad. Tanto ligandos endógenos como exógenos (no se sabe a ciencia cierta) son los responsables de activarlos en queratinocitos y en células dendríticas (en las formas epidérmicas de la enfermedad), dando lugar a una cascada de señales que desembocarán en la activación de linfocitos T. Ellos serán los que tomen el relevo y llevarán la iniciativa del desarrollo de la enfermedad en lo que resta⁽¹⁷⁾.

5.2 Antipalúdicos aminoquinolónicos: mecanismo adicional de inhibición de los receptores tipo Toll y efectos de la hidroxiclороquina sobre células B

5.2.1 Los antipalúdicos interactúan con el material genético

Aparte de su efecto reductor del pH intracelular, un estudio publicado en “The Journal of Immunology” vislumbra otro posible modo por el cual algunos antipalúdicos podrían evitar la activación de los receptores de tipo Toll (TLR). En esta investigación se partió de sueros de pacientes con LES (fuente de anticuerpos anti-DNA), células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células de riñón embrionario humano (HEK). Se utilizaron ligandos sintéticos para producir la estimulación *in vitro* de los TLR, concretamente oligodesoxinucleótidos de citosina-fosfato-guanina (ODN CpG) y un compuesto llamado R848. Los tres antipalúdicos objeto de estudio fueron cloroquina (CQ), hidroxiclороquina (HCQ) y quinacrina (QN), que se compararon junto con un inhibidor de la ATPasa vacuolar (y por tanto un reductor de pH) ya conocido, la bafilomicina. La detección de los resultados corrió a cargo de métodos espectroscópicos (de fluorescencia y CD) y microscópicos (de fluorescencia y confocal). Entre los hallazgos más significativos se encontró⁽³⁴⁾:

- Los distintos ligandos sintéticos (ODN y R848) provocaron la activación de algunos TLRs previamente incorporados a las células HEK. Al añadir CQ se observó una inhibición de la activación de TLR9 y TLR3 sin afectar a su expresión. Resultó curioso que en el caso del TLR8 en presencia del ligando R848 sólo fue inhibido por la bafilomicina (ni CQ ni QN provocaron una interacción en su actividad). Este hecho sugería que la inhibición antipalúdica era dependiente del ligando de TLR⁽³⁴⁾.
- Siguiendo con el resultado anterior se pasó a comprobar si esta inhibición dependiente del ligando era consecuencia de una interacción directa entre los ácidos nucleicos y los antipalúdicos. En presencia de ligandos ODN, los resultados de espectroscopía de fluorescencia y de CD para QN y CQ respectivamente, resultaron en un cambio de estructura de los ligandos, que imposibilitaba la correcta unión a sus receptores. Por el contrario, y como cabía esperar, en el caso de la bafilomicina estos resultados evidenciaron que no se producía interacción alguna con los ligandos⁽³⁴⁾.
- Para completar el resultado anterior se pasó a probar con dos compuestos (yoduro de propidio y Hoechts 34580) bien conocidos por su unión a ácidos nucleicos y que poseen una actividad inhibitoria similar a los antipalúdicos. Primero se añadieron antes de agregar el ligando ODN sobre las células con TLR, después se esperó a añadirlo. En este punto se comprobó que el complejo “compuestos de unión – ADN” se puede formar antes o después de que ocurra la endocitosis, y acabará acumulándose en el endosoma tal y como se observó en la microscopía de fluorescencia⁽³⁴⁾.
- Una vez que ya se corroboró que la unión a los ligandos de TLR existe, sólo quedaba por confirmar que los efectos sobre la activación de estos receptores era consecuencia de esa unión y no de la disminución del pH. Para ello, sobre células HEK, se pasó a comprobar si HCQ y CQ (utilizando las concentraciones mínimas necesarias con las que se inhibía la señalización TLR) interrumpían la degradación proteolítica necesaria. Esta degradación se lleva a cabo a través de procesos proteolíticos endosomales, en los que las proteasas que intervienen lo hacen de forma óptima a pH ácido. Los hallazgos revelados en la microscopía confocal evidenciaron que ni CQ ni HCQ inhibían la degradación proteolítica a esas concentraciones, y todo lo contrario sucedió en el caso de la bafilomicina que sí la inhibió⁽³⁴⁾.

Llegados a este punto, todo parece indicar que la inactivación de los TLR endosómicos no se debe únicamente a la capacidad que tienen los antipalúdicos de hacer disminuir el pH, sino

también a su competencia para poder unirse a los ácidos nucleicos haciéndolos indetectables por estos receptores.

5.2.2 La hidroxiclороquina provoca efectos sobre células B autorreactivas

Una vez dilucidado el mecanismo de los antipalúdicos y quedando claro sus efectos sobre los receptores tipo Toll (TLR) endosómicos, el siguiente paso de la presente revisión es el de conocer su efecto inmunomodulador sobre las células B. Éstas tienen un papel relevante en la perpetuación del proceso autoinmune, de ahí la importancia de este punto^(15,16,32).

Un estudio del año 2018 llevado a cabo en Japón consiguió explicar los efectos de la hidroxiclороquina (HCQ) en este aspecto. Para su realización se utilizaron células B obtenidas de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), y ligandos estimuladores de células B de tipo polisacárido (LPS) y de tipo DNA (oligodesoxinucleótidos de citosina-fosfoguanina u ODN CpG). Los efectos se observaron mediante el empleo de técnicas como la citometría de flujo, ELISA y ensayos de viabilidad celular⁽⁵⁾.

Las células B primarias con cambio de clase ($CD27^+ IgD^-$), las células B vírgenes ($IgD^+ CD27^-$) y las células B de memoria ($IgM^+ IgD^+ CD27^+$) constituyen los tres subgrupos de células B primarias originados tras la estimulación de sus TLR7 y TLR9. Destacan aquellas que han llevado a cabo un cambio de clase por encima de los otros dos subgrupos debido a su asociación con el agravamiento de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR)⁽⁵⁾. Además, en el ensayo llevado a cabo por los investigadores japoneses, se encontró que al ser estimuladas con un ligando de tipo CpG son las que producen una mayor cantidad de inmunoglobulina G (IgG)⁽⁵⁾:

- IgG es la que produce la inflamación más potente respecto a las otras 4 clases de Ig producidas en células productoras de anticuerpos. Se debe a su mayor afinidad por el antígeno (Ag) o ligando y a su mayor capacidad opsonizadora y activadora del complemento, respecto a las demás. De esta manera, IgG producida por las células B autorreactivas actúa como un autoanticuerpo patógeno.
- Este anticuerpo anti-dsDNA de clase IgG media en el depósito de tejidos y la inflamación en la nefritis y dermatitis por lupus, mientras que el anticuerpo IgG-RF lo hace en la sinovitis reumatoide.

Los efectos provocados por HCQ (a concentraciones clínicamente efectivas) sobre células B de memoria con cambio de clase inducida por el ligando de tipo CpG fueron los siguientes⁽⁵⁾:

- Se inhibieron de forma eficaz sin poder diferenciarse en plasmablastos y producir IgG. En cambio, en presencia de otro ligando de tipo lipopolisacárido (capaz de estimularlas también) no se produjo interrupción alguna⁽⁵⁾.
- Se evaluó la actividad del objetivo mamífero del complejo 1 de rapamicina (mTORC1) a través de su marcador, el fosfo-S6 (el cual es estimulado por ligandos CpG). El mTORC1 está involucrado en la diferenciación en plasmablastos, que se ve aumentado significativamente en pacientes con LES (se correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad). Se vio que en presencia de CpG, la HCQ reducía los niveles de fosfo-S6, afectando así a la diferenciación de las células B⁽⁵⁾.
- También se observó que en presencia de CpG la viabilidad de las células B aumentó sin verse afectada la expresión de TLR7 y TLR9. Este aumento en la viabilidad fue revertido por HCQ (sin afectar tampoco a la expresión de TLR7 y TLR9)⁽⁵⁾.

En los tres subconjuntos estimulados con CpG tuvo lugar una inhibición en la producción de citocinas proinflamatorias, concretamente de IL-1 β , IL-6 y de TNF- α ⁽⁵⁾. Todas ellas participan activamente en LES, AR, SS y LP(5,15–17,32).

5.3 Cloroquina e hidroxiclороquina en la terapia antitumoral

Aprovechando los efectos de ambos antimaláricos y su teórica sinergia con otros fármacos se han empezado a aplicar en terapias de combinación. Partiendo de la complejidad de la enfermedad, una administración de diversos fármacos que actúen sobre distintos niveles, resulta ser un enfoque terapéutico de lo más atrayente. Parece ser que la combinación con los antineoplásicos hasta ahora empleados es más efectiva que la utilización de ambos grupos de fármacos por sí solos⁽²⁾. Fármacos biológicos, inhibidores de la tirosina quinasa, agentes alquilantes, inmunosupresores, análogos de nucleótidos o agentes intercalantes ya han sido probados en combinación con CQ o HCQ en distintos pacientes^(2,25).

5.3.1 Eficacia demostrada sobre pacientes

El primer y único metaanálisis realizado hasta el momento (del que se tenga constancia) y que compila bastante evidencia sobre la efectividad de HCQ y CQ en el cáncer, corre a cargo de un estudio de noviembre de 2018. Éste incluyó seis ensayos con distintas combinaciones de los anteriores antipalúdicos con antineoplásicos más un caso de monoterapia con HCQ (Figura 4). Se analizó un total de 293 pacientes, de los cuales 149 recibieron CQ o HCQ y el resto sirvió como grupo placebo. La mayoría de los que recibió algún antipalúdico, concretamente 102 pacientes, lo combinó con algún quimioterapéutico (gencitabina o doxorubicina); 15 recibieron una triple terapia de CQ, temzolomida y radioterapia; y sólo 10 estuvieron en monoterapia con HCQ. Las principales tasas con las que se trabajó en la interpretación de los datos fueron la de respuesta objetiva (ORR), la de supervivencia libre de progresión (SLP) de seis meses y la de supervivencia general (SG) de un año⁽²⁵⁾.

Study	Year	Tumour type	Autophagy inhibitor	Clinical trial phase	Additional treatment
Sotelo	2006	Glioblastoma	CQ	III	TMZ and radiation
Briceno	2003	Glioblastoma	CQ	III	TMZ and radiation
Rojas-Puentes	2013	Brain metastases: NSCLC and breast cancer	CQ	II	Radiation
Boone	2015	PDAC	HCQ	I/II	Gemcitabine
Barnard	2014	Non-Hodgkin lymphoma	HCQ	I/II	Doxorubicin
Wolpin	2014	Metastatic PDAC	HCQ	II	None
Miller-Ocuin	2017	Pancreatic Cancer	HCQ	II	gemcitabine

CQ = chloroquine, HCQ = hydroxychloroquine, NSCLC = nonsmall-cell lung cancer, PDAC = pancreatic adenocarcinoma, TMZ = temozolomide.

Figura 4: Tabla descriptiva de los ensayos incluidos en el metaanálisis de 2018⁽²⁵⁾.

En cuanto a los resultados se observó que aquellos pacientes que añadieron algún antipalúdico obtuvieron algún tipo de beneficio, es decir, la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue significativamente mayor en relación con el grupo placebo, pero la heterogeneidad de los resultados resultó ser elevada. Concretamente, la reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después del tratamiento fue 1,3 veces mayor en aquellos pacientes sometidos a los antipalúdicos. De la misma manera, durante seis meses, aquellos bajo los efectos de CQ o HCQ tuvieron 1,72 veces menos posibilidades de que el tumor progresara, aunque también para el caso de la supervivencia libre de progresión (SLP) la heterogeneidad fue elevada. Por otro lado, la supervivencia general (SG) de un año no presentó nada de heterogeneidad entre los ensayos, siendo así el dato más relevante obtenido. Gracias a ella se vió que aquellos bajo los efectos de los inhibidores de la autofagia tuvieron 1,39 veces menos riesgo de fallecer antes de un año⁽²⁵⁾.

También se compararon los dos tipos de inhibidores para ver si alguno presentaba más beneficios, ya que poseen algunos mecanismos de acción que los diferencian. Ambos mejoraron significativamente las tasas de ORR, de SG a un año y de SLP a seis meses. Sin embargo la CQ destacó obteniendo mejores resultados de manera que aquellos que la incluyeron en su tratamiento tuvieron más posibilidades de sobrevivir a los seis meses sin progresión del tumor y de sobrevivir más de un año, que aquellos en tratamiento con HCQ⁽²⁵⁾.

Desde un punto de vista de las distintas terapias de combinación utilizadas, se obtuvo que todas las combinaciones consiguieron alargar la supervivencia a más de un año en distintos porcentajes siendo la triple terapia de temozolomida, radiación y antipalúdico, la que mejor tasa de SG de un año consiguió. La administración de inhibidores de la autofagia junto a gemcitabina produjo la mejor ORR seguida de la suma de temozolomida, radiación y antimalárico. Ésta última dio lugar a la mejor tasa de SLP a los seis meses, teniendo en cuenta que la combinación de un antipalúdico junto con terapia de radiación únicamente, no produjo diferencias con el grupo placebo (el riesgo relativo fue igual a uno). Destacar que la segunda terapia mejor posicionada en referencia a la SLP era la de gemcitabina más CQ o HCQ⁽²⁵⁾.

Por último, este metaanálisis trató de abordar el tema desde la perspectiva de los diferentes tipos de cáncer que proporcionaba cada ensayo. El linfoma no Hodgkin fue el que mejor respuesta dio hacia los inhibidores de la autofagia dando a lugar a la mejor ORR, seguido del adenocarcinoma pancreático (PDAC). Las mejores tasas de SLP de 6 meses y SG de 1 año ocurrieron en aquellos pacientes que padecían glioblastoma y se pusieron bajo el tratamiento de CQ o de HCQ. Las únicas neoplasias que no obtuvieron mejoras referentes al ORR y a la tasa de SLP a los 6 meses fueron las metástasis cerebrales en cáncer de mama y en cáncer de pulmón (NSCLC)⁽²⁵⁾.

Por otro lado, en el mismo año un ensayo clínico de fase I trató de establecer la posible efectividad como tratamiento neoadyuvante de HCQ, de manera que se seleccionaron 9 pacientes y se les administró dosis de 200 mg o 400 mg de antimalárico durante los 14 días previos a extirpación quirúrgica de su tumor. Se incluyeron pacientes que entre los años 2015 y 2017 presentaron algún tipo de tumor sólido (adenocarcinoma de próstata, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de células escamosas de laringe o tumor carcinoide de pulmón). Se observó que la HCQ era una potente secretora de la proteína supresora de tumores Par-4, la cual en muchos procesos neoplásicos se encuentra en bajos niveles y no puede llevar a cabo su acción apoptótica. Además se confirmó que esta proteína, sin influencia de la inhibición autofágica provocada por el fármaco, fue la única responsable de causar la muerte celular en las células tumorales tal y como muestran los resultados tanto a nivel *in vivo* como a nivel *ex vivo*. Destacar también que ambas dosis ofrecieron los mismos resultados elevando más de dos veces los niveles plasmáticos de Par-4 en dos de cada tres pacientes y sin registrarse efectos adversos graves⁽³⁵⁾.

5.3.2 Potencial terapéutico y más mecanismos anticancerígenos

Múltiples son los estudios que en los últimos años se han lanzado a descubrir el recorrido que pueden llegar a tener la cloroquina y la hidroxicloroquina como antineoplásicos. La mayoría de estas nuevas aplicaciones han sido sólo investigadas sobre cultivos celulares o modelos animales por lo que su eficacia en pacientes aún está por demostrar. A continuación se recoge la evidencia más actual, de entre los años 2017 y 2019, señalando el camino para los inhibidores de la autofagia en la terapia frente a tumores.

Figura 5:
Tabla descriptiva de las investigaciones con CQ o HCQ sobre distintos tipos de tumores.

Año de publicación	Tipo de tumor	Modelos de ensayos	Fármacos	Mecanismos de acción analizados
2017	Cáncer de vejiga	<i>in vitro</i>	CQ HCQ	Inhibición de la autofagia
2018	Carcinoma de pulmón no microcítico	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	HCQ + doxorrubicina/ mitomicina/ paclitaxel/ cisplatino	Inhibición de la autofagia Transformación de macrófagos de fenotipo 2 a fenotipo 1
2019	Glioblastoma	<i>in vitro</i>	HCQ + bevacizumab	Inhibición de la autofagia
2018	Cáncer pancreático	<i>in vitro</i>	CQ	Aumento de la actividad de la proteína TRAIL
2017	Carcinoma oral de células escamosas	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	CQ	Inhibición de la autofagia

Un estudio *in vitro* a base de líneas celulares comprobó que tanto HCQ como CQ provocaron la apoptosis de células cancerígenas de la vejiga por medio de la inhibición de la autofagia, ya que se redujo el número de células de forma dependiente a la dosis y al tiempo. Sin embargo la dosis letal registrada en plasma duplicó la máxima terapéutica (está entre 2,5 mL/L y 5 mL/L), por lo que en humanos puede llegar a ser mortal. Las soluciones pasan por disminuir la dosis de los antipalúdicos combinándolos junto a otros anticancerígenos, por realizar un tratamiento local a partir de instilaciones intravesicales (evitando así los efectos adversos sistémicos) o por desarrollar inhibidores autofágicos menos tóxicos⁽³⁶⁾.

Respecto al carcinoma de pulmón no microcítico, la HCQ mejoró los efectos de diversos antineoplásicos, entre ellos doxorrubicina, mitomicina, paclitaxel y cisplatino. En este ensayo realizado tanto *in vivo* como *in vitro* no se registró toxicidad sobre los ratones con la dosis empleada del antimalárico. En el caso concreto de doxorrubicina, la cual presenta resistencias en los tumores al quedar atrapada en los lisosomas de las células cancerígenas y posteriormente se degrada, se demostró que potenciaba su acción interfiriendo sobre estos orgánulos aumentando en ellas el pH, de forma que HCQ corregía el mecanismo de resistencia inhibiendo la autofagia. Sumado a lo anterior también se analizó su acción antitumoral y se vio que ésta no se daba en aquellos ratones deficientes en linfocitos T CD8⁺. Estas células tampoco eran activadas por lo que se deduce que el fármaco actúa mediado por esta línea celular sin estimularla directamente. Con mayor detalle, lo que ocurre es que la HCQ provoca que los macrófagos asociados a tumores (TAM) de fenotipo 2 (que favorecen el desarrollo del tumor) se transformen al fenotipo 1 (implicados en la eliminación de células cancerígenas), y así se potencia la supresión tumoral por medio de los linfocitos T CD8⁺⁽³⁷⁾.

Otro fármaco con el que se probó a combinar HCQ fue el biológico bevacizumab sobre dos líneas celulares humanas de glioblastoma. Ya por si sólo el bevacizumab a altas dosis mostraba un aumento en la relación LCR3-II/ LC3-I, lo cual era indicativo de interferencias en la autofagia. Junto con HCQ disminuyó todavía más la viabilidad en las líneas celulares⁽³⁸⁾.

La CQ por su parte detuvo el ciclo celular en la fase G2/M en el cáncer pancreático humano en un ensayo en el que además se demostró su capacidad sobre dos líneas celulares (MiaPaCa-2 y Panc-1) para inducir la muerte celular programada a partir de una disminución de la expresión de proteínas antiapoptóticas. También se observó *in vitro* que era capaz de aumentar la actividad de la proteína TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF), hallazgo que posteriormente se confirmó sobre ratones a los que se les había transplantado ambas líneas celulares. Se observó que la terapia combinada de TRAIL y CQ redujo significativamente el tamaño de los tumores en los ratones transplantados, y en uno de los grupos (el de la línea celular MiaPaCa-2) quedó reflejada la eficacia de esta combinación en detrimento de las

monoterapias con ambos compuestos. El efecto farmacológico se consigue a través de un aumento de la expresión de diversas caspasas en las células tumorales⁽³⁹⁾.

Resultados similares se han observado al aplicar CQ sobre el carcinoma oral de células escamosas (OSCC), donde consigue paralizar el ciclo celular según muestran los resultados *in vitro*. Sin embargo, en este caso la parada se produce en la fase G0/G1 acompañada de una disminución del ARNm de ciclina D1 dependiente de la dosis del fármaco. Se analizó el biomarcador LC3-II y viendo su elevado nivel se corrobora la inhibición autofágica. En el mismo estudio, pero ahora sobre ratones con xenoinjertos de las líneas celulares utilizadas, se analizó la disminución del peso de los tumores que habían sido tratados con CQ frente al grupo placebo, observándose una disminución de alrededor de un 30%. Así se confirmaba la reducción en la viabilidad de las líneas celulares que se encontraban bajo los efectos del antimalárico en altas dosis⁽⁴⁰⁾.

5.4 Disminución del riesgo de retinopatía por hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina es un compuesto que una vez absorbido se distribuye y acumula en tejidos no grasos, preferentemente en aquellos con alto contenido en melanina^(30,41). Es por ello que la ficha técnica de las dos presentaciones comercializadas en España recomienda establecer la posología en función del peso corporal ideal^(30,42). De esta manera no se tiene en cuenta la fracción grasa sobre la que no se va a distribuir el fármaco y *a priori* parece la mejor forma de ajustar la dosificación.

5.4.1 El problema de usar el peso corporal ideal (IBW) en vez del real (ABW)

En el año 2014 se publicó el primer artículo serio que identificó los principales factores de riesgo asociados a los tratamientos a largo plazo con antipalúdicos. Se trató de una búsqueda retrospectiva en una red de salud de California (KPNC), que incluía amplia información de lo dispensado a los pacientes en las farmacias. De ella se seleccionó a todos aquellos pacientes que habían estado bajo tratamiento de hidroxiclороquina (HCQ) durante al menos 5 años seguidos y que habían sido evaluados con pruebas fiables que pudieran demostrar el daño a la retina nada más producirse, y se excluyeron aquellos que presentaban degeneración macular o retinopatía diabética previamente.

De los 2361 pacientes que cumplían con todas estas características se observó que 5 mg/kg ABW/día era mejor predictor de la toxicidad retiniana que 6,5 mg/kg IBW/día (Figura 6). Aquellos pacientes con un índice de masa corporal menor de 25 prescritos bajo la pauta del peso ideal presentaban un riesgo mucho mayor de daños en la retina que aquellos dosificados en función del peso real. Por otro lado, se observó que la mayoría pesaban entre un 25 y un 30 por ciento más respecto a lo que reflejaba su peso corporal ideal. Desde un punto de vista de peso corporal real se halló que tan solo un 20% de

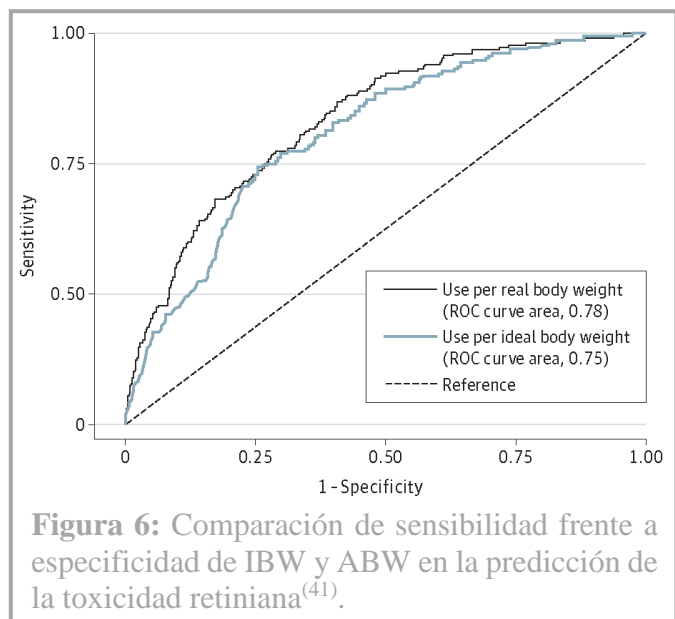


Figura 6: Comparación de sensibilidad frente a especificidad de IBW y ABW en la predicción de la toxicidad retiniana⁽⁴¹⁾.

los pacientes con pauta posológica en función de la idealidad no se encontraban infradosificados, mientras que el resto consumía menos de 5 mg al día de HCQ⁽⁴¹⁾.

5.4.2 Factores de riesgo

En el mismo estudio anterior se identificó a la duración y a la dosificación como factores importantes a la hora de desarrollar retinopatía, de manera que todos aquellos pacientes que después de 10 años habían estado consumiendo al día HCQ por encima de 5 mg/kg ABW presentaban un 10% más de posibilidades de desarrollar lesiones a nivel de la retina, y aumentando hasta el 40% tras 20 años de uso. Esto no quiere decir que esta pauta posológica tenga una seguridad absoluta pero cumplirla sin sobrepasarla reduce el riesgo anual considerablemente, siendo menor al 1% en los 10 primeros años de uso y ascendiendo al 4% tras dos décadas. El riesgo de daños en la retina puede verse también aumentado al administrarse junto a tamoxifeno, el cual también está asociado a toxicidad retiniana, y en casos de insuficiencia renal donde una disfunción del 50% puede llegar a duplicar el riesgo⁽⁴¹⁾, ya que HCQ se elimina en orina⁽⁶⁾. Otros artículos señalan a las dosis acumulativas superiores a 425g⁽²⁹⁾ y a las enfermedades y alteraciones visuales previas a la toma de HCQ⁽²⁸⁾ como otros posibles factores de riesgo.

5.4.3 No se siguen las pautas de dosificación

A pesar de las recomendaciones posológicas establecidas por la Academia Estadounidense de Oftalmología (basadas en gran parte en los resultados del estudio de 2014⁽⁴¹⁾), se ha observado que los prescriptores recetan dosis mayores de lo establecido en ellas, es decir, los tratamientos superan los 5 mg/kg ABW y los 6,5 mg/kg IBW al día^(43,44). Estos hallazgos vienen dados por dos artículos publicados recientemente y que presentan el sello de los mismos autores que el estudio anterior del 2014.

Uno de ellos analizó las tendencias de prescripción de los últimos años utilizando la misma base de datos (KPNC) que el estudio de 2014⁽⁴³⁾, mientras que el otro artículo examinó una base de datos del Reino Unido (denominada THIN por sus siglas)⁽⁴⁴⁾. En ambos se seleccionó durante un periodo de 10 años a todos aquellos pacientes en tratamiento con HCQ exceptuando a aquellos en tratamiento profiláctico frente a la malaria^(43,44).

Se recogieron diversos datos, entre ellos el tipo indicación de cada receta, y se obtuvo que la artritis reumatoide fue la preferida a la hora de pautar HCQ seguida de afecciones dermatológicas y de lupus eritematoso sistémico. Respecto al tipo de especialista, en el segundo estudio no se observaron diferencias al ser comparados unos con otros a la hora de pautar por encima de lo recomendado. No obstante, en la otra investigación casi la mitad de los prescriptores pautaban dosis por encima de lo recomendado, siendo los dermatólogos los que encabezaban la lista con un 50% de recetas que no seguían las pautas (por detrás de ellos, los reumatólogos y los médicos de atención primaria firmaron casi un 40% de recetas sobredosificadas cada uno)^(43,44).

En ambos se observó una tendencia descendente en las dosis medias diarias prescritas (tanto por IBW como por ABW), de manera que al finalizar los estudios éstas fueron bastante menores en comparación con el inicio. Lo mismo ocurrió con el número de recetas sobredosificadas aunque no todo lo que cabría esperar. Según el índice de masa corporal se observaron tendencias opuestas para IBW y para ABW. De esta manera, pautando según la idealidad cuanto mayor IMC más recetas con dosis elevadas se prescribían y todo lo contrario ocurría en el caso de recetar según el peso real, donde la proporción aumentaba según disminuía este índice^(43,44).

Los resultados en cuanto al sexo resultaron casi idénticos, donde casi la mitad de las recetas entregadas a las mujeres recibieron cantidades por encima de lo recomendable, tanto por IBW como por ABW. Por su parte, la cantidad de recetas con dosis elevadas de los hombres era mayor en los prescritos en función del peso real^(43,44). Con relación a la edad el estudio de los pacientes de THIN mostró que los de edad avanzada tenían alrededor de un 20% más de posibilidades de estar sobredosificados en comparación con los jóvenes⁽⁴⁴⁾. Todavía más llamativo resultaba que más del 30% de los pacientes de KPNC con enfermedad renal crónica estaban siendo sobredosificados (no se observó en los ingleses), no ya respecto al ajuste de HCQ que deberían haber recibido por ser un fármaco excretado en orina, si no en función de las pautas para pacientes sin la función renal deteriorada⁽⁴³⁾.

Un aspecto interesante de analizar (no aparece en ninguna de las investigaciones) son los motivos por los cuales los prescriptores exceden las pautas recomendadas. Tampoco se sabe si reducirlas conduciría a una falta de respuesta al tratamiento, es decir, puede que se estén dando estas dosis a conciencia en aquellos pacientes que no obtienen los beneficios esperados^(43,44).

6. CONCLUSIONES

Tras mostrar la relevancia que poseen los receptores tipo Toll (TLR) y las células B en diferentes enfermedades autoinmunes, se contemplan como posibles dianas farmacológicas y se consigue demostrar que la inhibición provocada por los derivados de la quinolina en algunos TLR puede ser consecuencia de su unión con el ligando (DNA) de estos últimos. Por su parte, HCQ consigue interferir en la diferenciación y en la viabilidad de las células B con cambio de clase, y en la secreción de citoquinas proinflamatorias por todos los subgrupos.

El empleo de altas dosis durante periodos largos de tiempo de cloroquina e hidroxiclороquina también ha mostrado efectos beneficiosos sobre pacientes con distintos tipos de cáncer, por lo que en los últimos años se han puesto en marcha diversos estudios que apresuran un largo recorrido para estos dos fármacos en la terapia antitumoral. Aparte de la inhibición de la autofagia se han demostrado nuevos mecanismos de acción para estos antipalúdicos que pueden ser investigados más a fondo para mejorar las terapias y para diseñar nuevos compuestos.

Tratando de optimizar más a fondo el empleo de estos antipalúdicos, en concreto de hidroxiclороquina, se han identificado los factores de riesgo más relevantes que conducen al desarrollo de retinopatía y se ha demostrado que la dosificación en función del peso corporal real es mucho mejor predictor de la toxicidad que el peso corporal ideal. Además la tendencia en algunos países en cuanto a las pautas posológicas recetadas revelan que se alejan de lo recomendado, siendo necesarios más estudios para abordar los posibles motivos y para saber si se está reproduciendo en otras poblaciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. FARME clásicos: metotrexato, leflunomida, sulfasalacina, hidroxiclороquina y politerapia- ClinicalKey [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9788491133070000618?scrollTo=%23c0305>
2. Verbaanderd C, Maes H, Schaaf MB, Sukhatme VP, Pantziarka P, Sukhatme V, et al. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer

- agents. *ecancermedicalsecience* [Internet]. 23 de noviembre de 2017 [citado 29 de enero de 2020];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718030/>
3. Chloroquine | C₁₈H₂₆ClN₃ - PubChem [Internet]. [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2719#section=2D-Structure>
4. Hydroxychloroquine | C₁₈H₂₆ClN₃O - PubChem [Internet]. [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxychloroquine#section=Structures>
5. Torigoe M, Sakata K, Ishii A, Iwata S, Nakayamada S, Tanaka Y. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2018;195:1-7.
6. Hydroxychloroquine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hydroxychloroquine-drug-information?search=hidroxicloroquina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F180825
7. Chloroquine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/chloroquine-drug-information?search=cloroquina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~111&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F149764
8. Chen H-H, Chao W-C, Chen Y-H, Hsieh T-Y, Lai K-L, Chen Y-M, et al. Risk of immune-mediated inflammatory diseases in newly diagnosed ankylosing spondylitis patients: a population-based matched cohort study. *Arthritis Res Ther.* 29 de agosto de 2019;21(1):196.
9. Bittner S, Meuth S, WUNSCH B, Schepmann D. Nr2b selective nmda-receptor antagonists for treatment of immune-mediated inflammatory diseases [Internet]. US20180250308A1, 2018 [citado 31 de enero de 2020]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US20180250308A1/en>
10. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renaud J-C, Viguier M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer.* 29 de agosto de 2013;12:98.
11. Bayry J, Radstake TR. Immune-mediated inflammatory diseases: progress in molecular pathogenesis and therapeutic strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 1 de abril de 2013;9(4):297-9.
12. Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Médica Chile.* febrero de 2016;144(2):232-40.
13. Lichen planus - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/lichen-planus?search=LIQUEN%20PLANO&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
14. How Autoimmune Disease Develops- ClinicalKey [Internet]. [citado 31 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780702068010000287>
15. Etiología y patogenia de la artritis reumatoide- ClinicalKey [Internet]. [citado 31 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491133070000692>
16. Autoantibodies and Autoantigens in Sjögren's Syndrome- ClinicalKey [Internet]. [citado 31 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780128036044000162>
17. Liquen plano y dermatosis liquenoides- ClinicalKey [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491130017000030?scrollTo=%23tbl5fn1>

18. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide%20y%20epidemiologia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3522489713
19. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus - UpToDate [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus?search=lupus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico%20Y%20EPIDEMIOLOGIA&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome - UpToDate [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of-sjogrens-syndrome?search=SINDROME%20DE%20SJOGREN%20Y%20EPIDEMIOLOGIA&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H720851742
21. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults - UpToDate [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=lupus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
22. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
23. Drugs for Pain, Inflammation, and Arthritic Disorders- ClinicalKey [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978032339166500030X>
24. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease - UpToDate [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-sjogrens-syndrome-extraglandular-disease?search=SINDROME%20DE%20SJOGREN&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
25. Xu R, Ji Z, Xu C, Zhu J. The clinical value of using chloroquine or hydroxychloroquine as autophagy inhibitors in the treatment of cancers. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 16 de noviembre de 2018 [citado 31 de enero de 2020];97(46). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257684/>
26. Chude CI, Amaravadi RK. Targeting Autophagy in Cancer: Update on Clinical Trials and Novel Inhibitors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 16 de junio de 2017 [citado 31 de enero de 2020];18(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486101/>
27. Mulcahy Levy JM, Towers CG, Thorburn A. Targeting Autophagy in Cancer. *Nat Rev Cancer*. septiembre de 2017;17(9):528-42.
28. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye*. junio de 2017;31(6):828-45.
29. Uğurlu A, Aslanova M, Cebeci Z, Kır Mercül N. Evaluation of Maculopathy in Patients Using Hydroxychloroquine. *Turk J Ophthalmol*. junio de 2019;49(3):149-53.

30. FICHA TECNICA DOLQUINE 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [Internet]. [citado 31 de enero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/74904/FT_74904.html
31. FICHA TECNICA RESOCHIN 155 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [Internet]. [citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/15797/FT_15797.html#4-5-interacci-n-con-otros-medicamentos-y-otras-formas-de-interacci-n
32. Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus- ClinicalKey [Internet]. [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780128019177000085>
33. Gies V, Schickel J-N, Jung S, Joubin A, Glauzy S, Knapp A-M, et al. Impaired TLR9 responses in B cells from patients with systemic lupus erythematosus. JCI Insight [Internet]. [citado 31 de enero de 2020];3(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5922279/>
34. Kužnik A, Benčina M, Švajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. J Immunol. 15 de abril de 2011;186(8):4794-804.
35. Wang P, Burikhanov R, Jayswal R, Weiss HL, Arnold SM, Villano JL, et al. Neoadjuvant administration of hydroxychloroquine in a phase 1 clinical trial induced plasma Par-4 levels and apoptosis in diverse tumors. Genes Cancer. mayo de 2018;9(5-6):190-7.
36. Lin Y-C, Lin J-F, Wen S-I, Yang S-C, Tsai T-F, Chen H-E, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit bladder cancer cell growth by targeting basal autophagy and enhancing apoptosis. Kaohsiung J Med Sci. 2017;33(5):215-23.
37. Li Y, Cao F, Li M, Li P, Yu Y, Xiang L, et al. Hydroxychloroquine induced lung cancer suppression by enhancing chemo-sensitization and promoting the transition of M2-TAMs to M1-like macrophages. J Exp Clin Cancer Res. 29 de octubre de 2018;37(1):259.
38. Liu L, Wang S, Shao Y, Shi J, Wang W, Chen W, et al. Hydroxychloroquine potentiates the anti-cancer effect of bevacizumab on glioblastoma via the inhibition of autophagy. Biomed Pharmacother. 1 de octubre de 2019;118:109339.
39. Monma H, Iida Y, Moritani T, Okimoto T, Tanino R, Tajima Y, et al. Chloroquine augments TRAIL-induced apoptosis and induces G2/M phase arrest in human pancreatic cancer cells. PLOS ONE. 7 de marzo de 2018;13(3):e0193990.
40. Jia L, Wang J, Wu T, Wu J, Ling J, Cheng B. In vitro and in vivo antitumor effects of chloroquine on oral squamous cell carcinoma. Mol Med Rep. 1 de noviembre de 2017;16(5):5779-86.
41. Melles RB, Marmor MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. JAMA Ophthalmol. 1 de diciembre de 2014;132(12):1453-60.
42. FICHA TECNICA XANBAN 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG [Internet]. [citado 31 de enero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/81939/FT_81939.html#4-2-posolog-a-y-forma-de-administraci-n
43. Melles RB, Jorge AM, Marmor MF, Zhang Y, Choi HK. Sharp decline in hydroxychloroquine dosing—analysis of 17,797 initiators from 2007 to 2016. Clin Rheumatol. julio de 2018;37(7):1853-9.
44. Jorge AM, Melles RB, Zhang Y, Lu N, Rai SK, Young LH, et al. Hydroxychloroquine prescription trends and predictors for excess dosing per recent ophthalmology guidelines. Arthritis Res Ther [Internet]. 2018 [citado 31 de enero de 2020];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034317/>