

ANTIMALÁRICOS: INDICACIONES, TOXICIDAD Y PERSPECTIVA EN EL 2020

Dr. Oscar Vega Hinojosa^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital III, Essalud y Centro Médico Reumacenter. Juliaca.

Correspondencia

Oscar Vega Hinojosa
vegalines@hotmail.com

RESUMEN

Los antimaláricos son actualmente un brazo poderoso contra algunas enfermedades inflamatorias, por ejemplo, reducen la actividad renal y la mortalidad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Sin embargo, sus variados mecanismos de acción se han utilizado para el tratamiento de otras enfermedades virales y bacterianas o cáncer en las últimas décadas.

Su valor de actividad antiinflamatoria a través de la inhibición lisosómica es el mecanismo más importante in vitro para explicar los efectos sobre la infección viral como SARS-Cov2; pero su uso clínico en pacientes con síntomas moderados o graves es controvertido.

Si estos medicamentos son útiles en varias condiciones, también son tóxicos en muchos aspectos, como la toxicidad corneal y retiniana, cardiopatía dilatada e inclusive empleado en intentos suicidas. Por lo tanto, su uso debe ser cuidadoso y monitorizado con el fin de evitar efectos indeseables.

ABSTRACT

Antimalarials are currently a powerful drug against some inflammatory diseases, for example, those reducing renal activity and mortality in patients with SLE. However, many other mechanisms of action have been used to treat other viral and bacterial diseases, as well as cancer in the last decade.

The value of the anti-inflammatory activity through lysosomal inhibition is the most important mechanism to explain the effects of the SARS-Cov2 viral infection demonstrated in vitro, but its use in patients with moderate or severe symptoms is controversial.

These drugs are useful, however, in many disease conditions, they can result in corneal and retinal toxicity, dilated cardiomyopathy, and suicide attempts. Therefore, its use must be carefully controlled to avoid undesirable effects.

Palabras clave: Antiautofagia, Estabilización membrana celular, Hidroxicloroquina, Lisosoma.

Introducción:

En el año 1820 se aisló por primera vez el principio activo llamado quinina derivado de la chichona o árbol de la quina (1). Posteriormente se sintetizaron nuevos productos como las 4-aminoquinolinas (hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ)), endoperoxidasas (artemisina) o acridinas (mepacrina) (Fig.1). La quinina fue administrada por primera vez por Payne en 1894 en pacientes con LES (2). La quinacrina fue sintetizada en 1931 y CQ en 1934; más adelante, la CQ y HCQ fueron aprobadas en 1949 y 1994, respectivamente por la FDA para el tratamiento de malaria y enfermedades inflamatorias. El descubrimiento de la artemisina en los 70' le valió un Premio Nobel a su descubridor el año 2015.

Su capacidad inmunomoduladora ha influido dramáticamente sobre la actividad y pronóstico del LES (3) y otras condiciones autoinmunes y/o

inflamatorias. Los antimaláricos tienen una respuesta inicial antiinflamatoria lenta, en comparación con drogas antiinflamatorias esteroideas y no esteroideas (AINEs). En artritis reumatoide logra disminuir la velocidad de sedimentación globular (VSG) y niveles de inmunoglobulina G (IgG) luego de varios meses de uso.

Estructura:

La hidroxicloroquina, por su menor toxicidad, es uno de los antimaláricos más usados en enfermedades reumáticas inflamatorias, su nombre IUPAC es 2-[4-[(7-cloroquinolin-4-il)amino] pentil-etilamino]etanol, con peso molecular de 335.9 g/mol; base débil diprótica ($pK_{a1}=8.1$; $pK_{a2}=10.2$) derivado hidroxilado de CQ con similar actividad antimalárica y menor toxicidad (4).

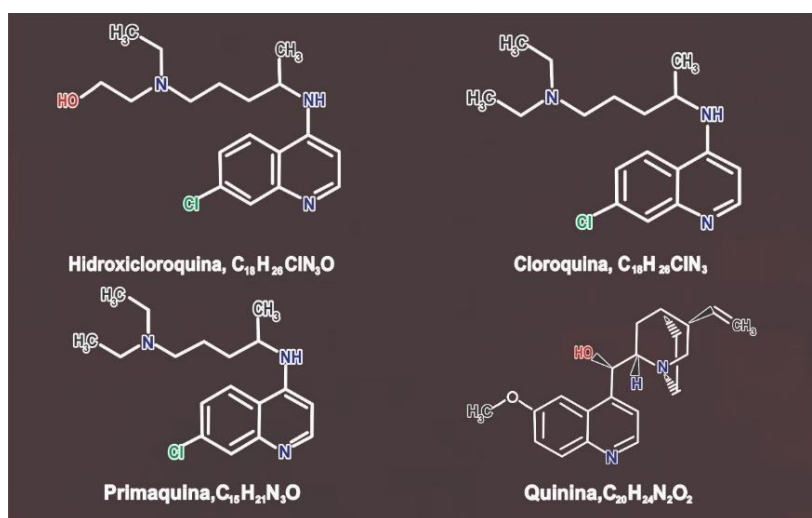


Figura 1. Estructuras sintéticas derivadas de la quinina

Farmacocinética

Tanto la CQ como la HCQ, luego de una eficiente absorción en el tracto gastrointestinal (GI) se distribuyen extensamente (5). La hidroxicloroquina, más hidrosoluble, tiene una vida media extensa de 1300 y CQ de 900 horas; sus metabolitos no se alteran con la depuración renal y puede tomar hasta un año eliminarlos completamente. Ambas drogas son metabolizadas por el citocromo p450 (6),

atravesando la placenta, llegan al feto y se secreta en la leche materna (7).

Se estima que la capacidad de almacenamiento intracelular se debe a la cadena lateral básica. El efecto antimalárico de CQ inicia con niveles plasmáticos de $0.05 \mu\text{mol}$. Los pacientes con AR que reciben 6 mg/Kg/d de HCQ por al menos 6 meses alcanzan un nivel plasmático de $0.9 \mu\text{mol}$ y en sangre entera $3.8 \mu\text{mol}$ (8), se extrapola que la concentración intracelular en pacientes

tratados puede llegar a 80 μ mol. Se debe notar que existe correlación entre los niveles séricos de HCQ con los efectos tóxicos y no con los terapéuticos (9).

El tamoxifeno interactúa incrementando el riesgo retinal (10), mientras que los antiácidos y la arcilla de kaolin lo reducen, por lo que CQ/HCQ deben ser administradas con 4 horas de separación. La CQ/HCQ reducen la actividad de la ampicilina e incrementan la actividad de la ciclosporina (11).

Mecanismo de acción

La cloroquina y HCQ, al depositarse en las vesículas ácidas, incrementan el pH de las vacuolas intracelulares alterando los procesos de degradación de proteínas por hidroxilasas ácidas lisosómicas (LSM), bloquean el ensamblaje de macromoléculas en el endosoma, y las modificaciones proteínicas post traslacionales del aparato de Golgi. In vitro, la CQ alcanza una concentración intracelular de 7 a 20 veces luego de 19 horas de ingestión (12).

La digestión de proteínas antigénicas y ensamblaje de cadenas α y β del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II requiere de acidez estable en los organelos participantes, como resultado contribuye a la formación de complejos péptido-MHC necesarios para estimular linfocitos CD4+, los antimaláricos alteran este proceso y disminuyen la respuesta inmune contra péptidos autoantigénicos. En mamíferos, las vesículas ácidas se hallan ligadas a la membrana celular (MC) y participan en la endocitosis y exocitosis. En la vía de endocitosis el material ingerido disminuye progresivamente el pH a su paso por otras vesículas hasta el compartimento lisosómico. En los endosomas el complejo internalizado ligando-receptor llega a liberarse y es digerido por las proteasas ácidas y glicosidasas (13); por ejemplo las lipoproteínas de baja densidad, glicoconjugados de manosa, asialoglicoproteínas y hormonas de crecimiento. Los endosomas se fusionan con los lisosomas conteniendo péptidos derivados de los antígenos exógenos y endógenos (14). Este procesamiento se lleva a cabo en las células de Langerhans, Kupffer, células dendríticas de nódulos linfoides,

linfocitos B y otras derivadas de la médula ósea (MO). Al elevar el pH en endosomas y lisosomas (Fig. 2), la CQ y HCQ retardan la habilidad de formar péptidos complejos estables α - β (15). Los antimaláricos pueden retrasar la disociación de los complejos de MHC-II unidos a cadenas polipeptídicas no polimórficas denominadas cadena invariante (li): α -li y β -li, al influir sobre las hidrolasas del lisosoma alterando el patrón de digestión de péptidos antigénicos y disminución de la degradación de la cadena li (16). Este proceso es dirigido de manera preferente sobre péptidos de baja afinidad y así solo los complejos con alta afinidad podrán retornar a la superficie celular (17).

Este efecto también altera la producción de citoquinas en macrófagos y Natural Killer (NK): IL-1, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF), otrora encargadas de elevar reactantes de fase aguda (RFA), activar osteoclastos y actuar sobre el sistema nervioso central (SNC). Por otro lado, la relación de IL-10 y anti-DNAs (18) y la relación IL-1 β /IL-12p70, IL-10/IL-12p70 y TNF- α /IL-12p70 en pacientes con LES (19) podrían verse alteradas con antimaláricos.

En estudios con CQ, la disminución del procesamiento y presentación de Ag en macrófagos y células dendríticas linfoides inició a la hora de exposición sobre células in vitro a una concentración de 4 μ mol (20). Un nivel comparable podría alcanzarse en medio intracelular en pacientes que reciben CQ a bajas dosis en forma prolongada (12, 21). La diferencia de concentraciones entre suero y plasma se atribuye a la liberación del fármaco desde las plaquetas al suero durante la coagulación. Se estima que la concentración de HCQ en sangre total es casi cinco veces mayor que en el plasma. Estas variaciones dificultan la determinación de los niveles terapéuticos y tóxicos (22), a pesar de estas limitaciones se ha propuesto mantener concentración plasmática por ejemplo de >0.6 mg/l en pacientes con nefritis lúpica para reducir la proporción de reactivaciones (23).

Actividad antibiótica

El uso de CQ está indicado frente a patógenos intracelulares como *Coxiella burnetii* (24), agente de la fiebre Q y HCQ contra *Tropheryma whipplei*

en la enfermedad del mismo nombre (25) con resultados aceptables, donde la alcalinización del fagolisosoma es el mecanismo sugerido como también se verá en su actividad antiviral. En pacientes con LES el riesgo relativo (RR) ajustado para adquirir una infección bacteriana

por el uso de HCQ fue 0.47, (IC al 95%: 0.62-0.89) (26) en comparación al riesgo de infecciones bacterianas y micóticas por corticoides cuyo RR fue 2.0 (IC 95% 1.0-3.8, $p=0.04$) (27)

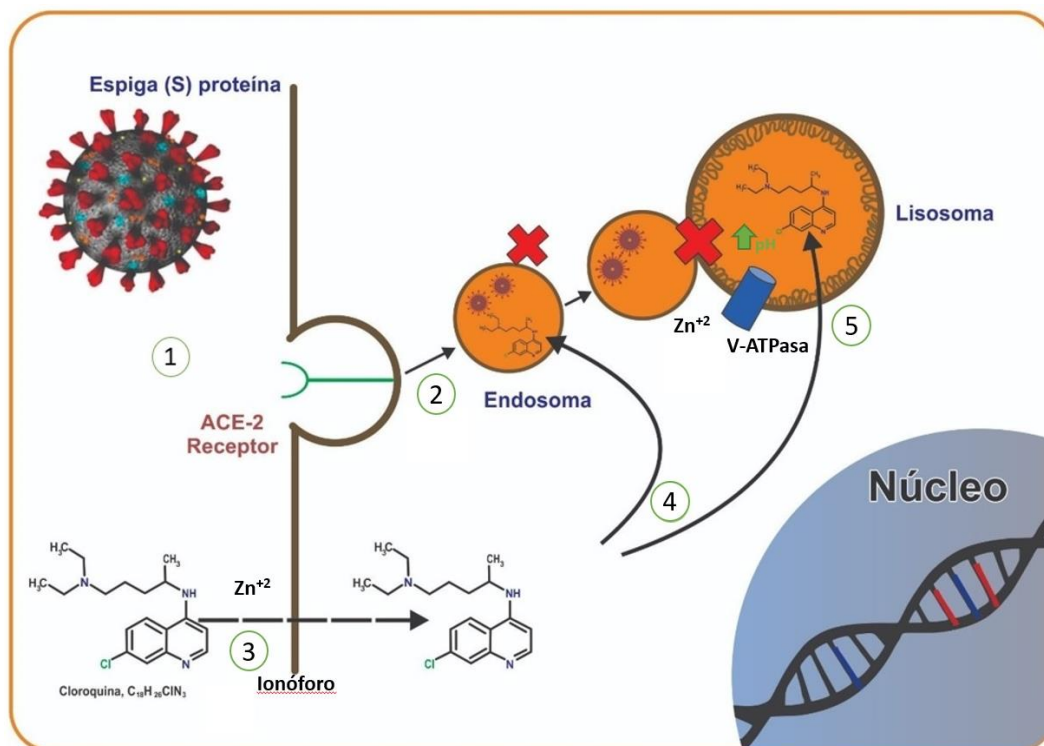


Figura 2. Coronavirus y mecanismo de inhibición de replicación viral por CQ. 1. Adhesión de proteína S viral a receptores ACE2. 2. Endocitosis de fragmentos virales, difusión de CQ al lisosoma. 3. Rápida difusión de molécula diprótica al citosol. CQ y otros antimaláricos actúan como ionóforos del zinc. 4. Alteración de membrana lisosomal y bloqueo de fusión de endosoma tardío y lisosoma (equis rojas) además de apertura de bomba V-ATPasa que preserva pH intralisosomal. 5. Depósito de CQ en vesículas ácidas e incremento de pH

Actividad antiviral

El medio ácido de las vacuolas citoplasmáticas es esencial para el recubrimiento de estructuras virales en su camino al lisosoma, como influenza, poliovirus y virus de inmunodeficiencia humana (HIV) (28). Este mecanismo también fue valorado al ensayar CQ/HCQ en pacientes con artritis por chikungunya (29), modelos celulares de Zika virus (30) o virus del dengue (31) entre otros, con respuesta clínica e in vitro aceptables. En la actualidad, estudios in vitro en cultivos de células Vero, derivadas de riñón de mono verde africano, la CQ/HCQ contra el SARS-CoV-2 disminuyó la replicación viral de modo

dependiente de la concentración (32). Estos antecedentes llevaron a sugerir el empleo de CQ o HCQ en ciertos pacientes con SARS-CoV-2, panorama limitado por los cuestionamientos a la calidad de información con la que se cuenta en reportes clínicos (33, 34).

Anteriormente se identificó a la proteína S (del inglés: Spike) del SARS-CoV1 como facilitadora para el ingreso al blanco celular; la fusión de la membrana viral y celular es conducida por la subunidad S2' (35). El SARS-CoV1 emplea a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como el receptor de entrada y emplea la serina proteasa celular TMPRSS2 para el cebado de la

proteína S; a su vez la eficiencia de la interfase SARS-CoV2/ACE2 facilita la transmisibilidad como el SARS-CoV2 que comparte el 76% de aminoácidos con el SARS-CoV1 (36). La enzima ACE2 tiene distribución pulmonar y extrapulmonar, su expresión protegería de la injuria pulmonar y es subregulada por el SARS-CoV1 y SARS-CoV2, esto lleva a una excesiva producción de angiotensina II que a su vez incrementa la estimulación del receptor tipo 1A de la angiotensina II (AGTR1A) incrementando la permeabilidad pulmonar (37), la CQ muestra una acción opuesta al reducir la glicosilación de receptores ACE2 previniendo la invasión viral (38). Por otro lado, la CQ/HCQ pueden interferir la aparición de la tormenta de citocinas, al disminuir la producción de citocinas incluida la IL-6, bloqueando la aparición del Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) en pacientes con LES (39).

La actividad in vitro de CQ/HCQ contra el SARS-CoV-2 fue reportada inicialmente por Liu, empleando una concentración citotóxica al 50% (CE50) similar en ambas drogas; sin embargo, la concentración máxima efectiva para inhibir el ácido ribonucleico (RNA) viral fue más baja para CQ que para HCQ independiente a la multiplicidad de infección (MIO) o al ratio de viriones en las células infectadas (40). Un resultado controversial fue obtenido por Yao quien halló que HCQ fue más potente contra SARS-CoV-2 que CQ (CE50 de 0.72 μ M y 5.74 μ mol respectivamente; MIO=0.01) (32). Wang a su vez reportó que la actividad antiviral de CQ con una CE50 fue 1.13 μ mol y CE50>100 μ mol de un MIO de 0.05 con alta selectividad para SARS-Cov-2 que las células el hospedero (41).

Un ensayo chino a inicios de febrero de 2020, reportó que más de 100 pacientes con infección de SARS-CoV-2 asociado a neumonía tratados con CQ o HCQ tuvieron aparente inhibición de la exacerbación de neumonía en relación al control, determinado por los cambios radiográficos, negativización viral y acortamiento del curso de la enfermedad (42). Por su parte Gautret en marzo de este año mostró resultados de un ensayo clínico abierto, controlado, no randomizado en 36 pacientes diagnosticados de SAR-CoV-2. El objetivo del estudio consistió en determinar la presencia del

SARS-CoV-2 al sexto día del tratamiento médico por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR). Seis fueron asintomáticos, 22 tuvieron infección del tracto respiratorio superior y 8 en el inferior. Veinte pacientes fueron asignados al grupo de intervención recibiendo 200 mg de HCQ tres veces al día por 10 días comparado al grupo control que recibió el tratamiento convencional; a seis de los pacientes del grupo de tratamiento se les prescribió azitromicina (AZI) como profilaxis para sobreinfección bacteriana. Los resultados mostraron mayor mejoría en el grupo de intervención (70% vs 12.5% de virología negativa, $p<0.001$) incluso en el subgrupo de pacientes de HCQ + AZI (43). El estudio careció de rigor en su diseño como el no contar con número necesario de pacientes a tratar y no alcanzar el 85% de poder, la falta de seguimiento y exclusión en el análisis del desenlace de los pacientes que abandonaron el estudio; con un grupo pequeño de muestra los resultados podrían magnificarse. A pesar de estas observaciones los antimaláricos formaron parte de las recomendaciones de la Comisión Nacional de Salud China, con 500 mg de fosfato de CQ, dos veces/día hasta 10 días como máximo; a su vez en Italia el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Lázaro Spallanzini recomendó 400 mg de HCQ/día o 500 mg de CQ/día en combinación con otro agente antiviral.

Actividad antiparasitaria

Homewood determinó inicialmente que la CQ produce marcado edema de las vacuolas alimenticias parasitarias (lisosoma secundario). Los antimaláricos alteran la esquizogonia eritrocítica del *P. vivax*, *P. malarie* y muchas cepas de *P. falciparum* exceptuando a los gametos. Como agente lisosomotrópico, eleva el pH lisosomal e impide la degradación de proteínas autofágicas. la elevación del pH impide la proteólisis de la hemoglobina, necesario para el crecimiento y replicación parasitaria (44). La forma no ionizada de CQ difunde la MC de eritrocitos invadidos y al adquirir la forma polar se une a otro ión de hidrógeno llegando a una concentración 10,000 veces mayor que antes de la desionización, en las vacuolas del invasor (pH~5.5). En los

sujetos resistentes a CQ la concentración puede llegar de 40 a 50 veces menor. Se ha visto que el uso concomitante de verapamilo o diltiazem es capaz de superar parcialmente la resistencia al prevenir el eflujo fuera del parásito por bloqueo de canales de calcio (4). Los antimaláricos desarrollan los siguientes mecanismos: Inhibición del Factor 2 de elongación translacional (PfeEF2), inhibición del Transposador Na⁺-APTasa tipo-P (PfATP4), inhibición del H⁺-ATPasa tipo-V, inhibición de Fosfatidil inositol Kinasa-4 (PfPI4K), inhibición del Dihidroorato deshidrogenada (PfDHODH) e inhibición de dihidrofolato reductasa (PfDHFR) (45).

Efecto antireumático de los antimaláricos

Los antimaláricos llegan a inhibir parcialmente el procesamiento de Ag sin llegar a detener las funciones inmunes. En pacientes con artritis los antimaláricos disminuyen la reactividad contra autoantígenos; mientras que la respuesta frente a Ag exógenos está preservada. De la misma forma, la elevación del pH en las vacuolas ácidas de macrófagos inhibiría la unión de los péptidos de baja afinidad con proteínas MHC clase II de forma preferente. Por otro lado, los antimaláricos pueden ejercer un efecto indirecto en el metabolismo de citocinas ácidas por influencia del pH intracelular o niveles de calcio intracelular libre (12). La disminución de niveles de fosfolipasa A2 para la generación de ácido araquidónico no alcanzaría a dosis eficaces en enfermedades reumáticas (46), la inhibición de fosfolipasa A1 por CQ, contribuye con los efectos tóxicos como la formación de vacuolas autofágicas en células tumorales (46, 47). Otros reactantes de fase aguda disminuidos por antimaláricos son la fibronectina y fibrinógeno en modelos animales y humanos (48). La Cloroquina y quinacrina ejercen acción antioxidante mediante generación de radicales libres en leucocitos polimorfonucleares (49); lamentablemente estos efectos solo se alcanzaron in vitro y requirieron niveles elevados de 20 a 100 µmol que los terapéuticos que solo alcanzan a 5 µmol. Un estudio mostró inhibición parcial del ión superóxido y la metilación de fosfolípidos en monocitos estimulados a dosis terapéuticas de HCQ.

En paciente con LES y AR se demostró in vitro que HCQ inhibe la producción de IL-6, IL-17 e IL-22 (50). En pacientes con AR el artesunato, usado en formas graves de malaria, mostró mayor capacidad antiinflamatoria que HCQ para disminuir la producción de MMP-2 y MMP-9 así como la supresión de la migración e invasión de los sinoviocitos tipo fibroblastos (51). El uso extendido de HCQ en LES ha mostrado reducción de la activación del receptor tipo Toll (TLR) 9 y disminución de la incidencia del síndrome de activación macrófagica (SAM) (39).

Un estudio retrospectivo y multicéntrico demostró la capacidad de HCQ para modificar el curso del embarazo con menor número de abortos en el primer trimestre (disminución de 81% a 19%, $p < 0.05$) y mejor estado del nacido vivo en SAF obstétrico refractario ($p < 0.05$) (52).

Perspectivas en el uso de antimaláricos

El efecto bradicardizante de HCQ ha sido empleado en modelos animales tras exposición a diversas concentraciones en miocitos del nodo sinoauricular sin alterar la presión arterial, beneficio potencial para pacientes con enfermedad isquémica y falla cardíaca (53).

Las propiedades antiinflamatorias de HCQ sobre AR y LES también se observaron en la prevención de trombosis tras limitar la arterioesclerosis, reducir niveles de colesterol y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (54). Un metaanálisis con 19,679 participantes determinó una tendencia de protección CV (OR 0.41, 95% IC 0.25-0.69, $p = 0.001$) (55). Este efecto antiinflamatorio de la HCQ se atribuye a la inhibición del TNF- α y otras citoquinas (56), inhibición de la activación de los leucocitos (57), inhibición selectiva de la liberación de oxidantes extracelulares (58), inhibición endosomal NADPH oxidasa (NOX) (59) e inhibición del óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) (60). Al incrementar los niveles de NO mejora la función del endotelio vía reducción del ROS (61). La HCQ ha demostrado que reduce los niveles de interferón tipo I producida por células dendríticas plasmocitoides (62), importante inductor aterogénico. Un modelo murino de AR determinó la mitigación de arterioesclerosis por histopatología y disminuyó los niveles de lípidos

(63) y epidemiológicamente se halló un efecto antiaterogénico en pacientes con LES con uso de HCQ (64). Este efecto metabólico abarcó también la capacidad de reducir la concentración de hemoglobina glicosilada en 0.87% tras usar HCQ por más de cuatro años con menor riesgo de desarrollar DM2 (RR, 0.23; 95% IC, 0.11-0.50) (65); los niveles de adiponectina incrementan a dosis de HCQ de 400 mg/día y por acción acidotrópica en endosomas provoca la degradación de las enzimas proteolíticas e incrementa también la vida media de la insulina (66), adyuvante efectivo de la insulina en DM2 de pobre control (67, 68) por lo que su uso ha sido recomendado en la tercera línea de manejo de DM2.

La hidroxicloroquina impide también la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), (69) en el desarrollo de la placa aterogénica (70), inhibe la activación plaquetaria e induce la degradación de los anticuerpos antifosfolipídicos (71). La hidroxicloroquina ejerce un papel protector de eventos CV en varones con LES (72) con HTA, dislipidemia y tabaquismo que incrementan el riesgo CV hasta en 3 veces (73).

Actualmente los antimaláricos también son evaluados en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer por afectar la autofagia. La autofagia es un fenómeno dicotómico que suprime el crecimiento del tumor benigno, pero promueve el crecimiento del cáncer avanzado. Este fenómeno consiste en el secuestro de organelos y proteínas dañados dentro del microtúbulo asociado a la proteína 1 de la cadena ligera 3 (LC3)-positivo y finalmente al fusionarse con el lisosoma donde son degradados por hidrolasas y reciclados son usados como sustrato para el crecimiento celular tumoral (74). La Cloroquina y HCQ al actuar como base débil, incrementa el pH e inhibe la autofagia, a diferencia de otras bases débiles que no actúan sobre ella (75). Estudios preclínicos en modelos animales y líneas celulares tumorales de melanomas y cáncer de mama han demostrado que HCQ incrementa la muerte de células tumorales a través de la conducción de linfocitos TCD8+ y NK, sola o en combinación con agentes citotóxicos (76); al usar CQ se aprecia un cambio en la polarización de macrófagos M2 a M1 (77), una

estrategia para disminuir el microambiente inmunosupresor de los tumores mejorando la inmunidad innata y adaptativa. Modelos murinos y estudios en humanos deficientes de CTLA-4 experimentaron linfoproliferación infiltrativa fatal; el uso de CQ/HCQ incrementó la expresión de CTLA-4 por inhibición de la degradación lisosomal restaurando la señalización en estos pacientes (78).

Toxicidad

La quinacrina destacó en la segunda guerra mundial por ausencia de toxicidad retinal (79). La cloroquina se sintetizó en 1934 pero su uso inició en 1946 por ser considerada muy tóxica. A mediados de los 80' se reportaron casos de agranulocitosis y hepatitis por el uso de amodiaquina (80) análogo de CQ con menor aparición de resistencia en especies de plasmodios (81). La mefloquina, usado en malaria resistente a CQ dejó de emplearse por sus complicaciones neuropsiquiátricas de ansiedad, fobias e incapacidad para el descanso hasta aparición de paranoia, delusiones, pensamiento mágico y manía persecutoria por afectación del sistema límbico (82). Por otro lado varios jóvenes usaron al CQ como agente suicida al ingerir sobredosis llegando a morir en un promedio de 2½ horas de la ingestión (83). La dosis letal de CQ varió de 3 a 44.5 g produciéndose hasta las 11 horas de ingestión (84).

En ratas gestantes se halló acumulación no permanente de CQ y otras drogas en la retina fetal (85). Avances por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (TCO) y la electroretinografía multifocal (ERGm) han mejorado la detección de retinopatía (86) así como el conocimiento epidemiológico. Se ha determinado 0.38% de toxicidad retinal en una población de 526 observados (87), esta incidencia incrementó a 1% tras 5 a 7 años de uso, por lo tanto es una complicación vinculada con la dosis acumulativa (>1 Kg), edad del paciente (>60 años), obesidad y dosis >400 mg/día de HCQ y > 2.3mg/Kg/día con CQ. La dosis de HCQ >5mg/Kg de peso corporal incrementa el riesgo a 5.7 veces y quienes recibieron dosis <5mg/Kg peso por <10 años tuvieron un riesgo de 3.2 veces para desarrollar

retinopatía; sin embargo, el riesgo se elevaba a >20% para aquellos pacientes que tomaban HCQ por más de 20 años. En pacientes con enfermedad renal o uso concomitante de tamoxifeno incrementaba el riesgo de 2 a 4.6 veces respectivamente (88). Con relación a raza, en asiáticos se describió la maculopatía pericentral sin la clásica retinopatía parafoveal con una frecuencia de 50% en comparación al 2% en caucásicos (10).

La cloroquina y HCQ tienen adhesión especial a la melanina en el epitelio pigmentario retinal (EPR) y dañan los conos maculares fuera de la fóvea. Estas drogas inhiben la actividad lisosómica en el EPR, reducen la fagocitosis de

los fotorreceptores de la cubierta externa causando acumulación de fotorreceptores en los segmentos externos. En respuesta las células del EPR que contienen el pigmento migran hacia las capas plexiformes y nucleares externas de la retina resultando en atrofia irreversible del EPR y pérdida de fotorreceptores (89). La queratopatía del vórtice o verticilata consiste en opacidades corneales inferiores bilaterales, finas, doradas o grises que son reversibles y se ramifican desde una espiral central (90), rara vez causa problemas de visión. En estadios avanzados, los pacientes reportan halos y reflejos. Los depósitos se producen dentro del subepitelio, no manchan ni son irritantes.

Tabla 1. Toxicidad por antimaláricos y diagnósticos diferenciales

Evento adverso	Antimalárico	Otras causas
Keratopatía del vórtice, depósitos subepiteliales (100).	CQ, HCQ	Medicamentos como amiodarona, indometacina, fenotiazinas (101); enfermedad de Fabry (102), líneas de hierro, líneas de Hudson Stahl, anillos de Fleisher, irregularidades post queratotomía, línea de Stocker, gota (103), crisis corneal.
Retinopatía	CQ, HCQ	Atrofia geográfica asociada a la edad sin típico patrón en anillo parafoveal (ojo de búfalo) e antimaláricos; pero en asiáticos CQ/HCQ tampoco presenta el ojo de búfalo. Enfermedad de Stargard, distrofia de conos y bastones, distrofia anular concéntrica benigna. Nefropatía crónica (86).
Retinopatía con distrofia coroidal areolar central	CQ/HCQ >20 años de uso (104).	Personas entre 20-40 años.
Miocardopatía dilatada y fosfolipidosis inducida	CQ/HCQ	Polimorfismo de α -galactosidasa A (enfermedad de Fabry), enfermedad de Niemann-Pick genéticos, drogas catiónicas como: amiodarona, aminoglucósidos, fluoxetina.
Torsada de points	CQ/HCQ	Moxifloxacino (1/100000 expuestos), azitromicina (47/1000000) (105).
Esquizofrenia	CQ, HCQ, amodiaquina	Enfermedades reumáticas autoinmunes, enfermedad de Graves, psoriasis, anemia perniciososa, enfermedad celiaca, vasculitis por hipersensibilidad (106).

Las recomendaciones para dosis de HCQ han disminuido de 6.5mg/Kg del peso corporal magro (PCM) a 5 mg/Kg del peso corporal total (PCT) en pacientes sin factores adicionales de riesgo, hasta una dosis máxima de 400 mg/día los primeros 5 años de manejo (91). La Academia de Oftalmología en 2016 ha recomendado calcular la dosis inicial basado en PCT: HCQ 5mg y CQ 2.3 mg/Kg. Se debe reducir las dosis inicial en relación con la función renal, enfermedad macular, retinal y edad.; considerar la reducción tras 5 años de

uso y plantear la sustitución por quinacrina o combinarla con dosis bajas de HCQ para uso a largo plazo (92).

En relación a los efectos adversos CV, una revisión sistemática de la literatura (RSL) en 127 pacientes con complicaciones CV determinó defectos de conducción en 85%, falla cardíaca en 26.8%, hipertrofia ventricular en 22%, hipocinesia en 9.4%, disfunción valvular 7.1% e hipertensión arterial pulmonar en 3.9%. Del 55.1% que progresó, 30.8% llegó a la letalidad (93). Un mecanismo propuesto es

la interferencia con los canales de sodio en el sistema de conducción cardíaco y sistema nervioso central. En tales circunstancias mantener el complejo QRS <100ms y el pH >7.45 mostró ser imperativo. En la tabla 2 se aprecia un score validado para calcular el riesgo de QTc prolongado asociado a drogas (94). La hidroxiclорокина es capaz de inducir acumulación de fosfolípidos en el citoplasma debido a la inhibición de la fosfolipasa lisosomal en miocardiocitos; puede adquirir diversas morfologías como placas concéntricas o curvilíneas. Debe sospecharse en pacientes con fibrilación ventricular. La acumulación lleva a la vacuolización del citoplasma, desorganización de miofibrillas, hipertrofia celular y finalmente fibrosis. El diagnóstico se realiza con la demostración de cuerpos curvilíneos en la biopsia del miocardio. Si bien la exposición a altas dosis acumuladas es el principal factor de riesgo para pacientes que reciben CQ/HCQ también se reportaron complicaciones en pacientes con muy bajas dosis, el diagnóstico diferencial es demostrar la fibrosis ajena a la exposición temporal de esta droga (95).

Recientemente varios reportes de arritmia cardíaca se obtuvieron en pacientes sin enfermedades reumáticas y en especial hospitalizados por SARS-CoV-2 quienes

tuvieron exposición a CQ/HCQ por 5 a 10 días, prolongación del intervalo Q-T, >70 años y elevado riesgo de muerte por intervalo Q-T >500 ms. La prolongación del intervalo QT inducido por drogas ha sido un predictor de riesgo severo para torsades de pointes (TdP) (96). Se conoce que el componente rápido del canal de potasio rectificador retardado (iKr) al ser inhibido por CQ/HCQ produce una leve prolongación del intervalo QT, a pesar de esto y tras haberse empleado cientos de miles de cursos en todo el mundo, el número de reportes de muertes por arritmias en la vigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (97) es escaso. La azitromicina (AZA) también puede inhibir al iKr y ha sido reportado en estudios epidemiológicos muertes CV asociadas a arritmias; sinergia desestimada por otros estudios observacionales (98) Los factores de riesgo para TdP son atribuidos al sexo femenino, enfermedad estructural cardíaca, síndromes congénitos de prolongación del Interval QT, disturbios de electrolitos, falla hepática y renal y medicación concomitante que prolongue el QT (99) A menudo los pacientes que usan CQ/HCQ refieren prurito, cefalea, discinesias y dispepsia, en pocos casos reportan decoloración de la cavidad oral, uñas, piel y cabello, así como rash.

Tabla 2. Score Tisdale para riesgo de prolongación de QTc asociado a drogas⁹⁹

Factores de riesgo	Puntos
Edad ≥68 años	1
Sexo femenino	1
Diuréticos de asa	1
K+ sérico ≤3.5mEq/L	2
QTc de admisión ≥450ms	2
IMA	2
≥2 drogas que prolongue QTc	3
Sepsis	3
Falla cardíaca	3
Una droga que prolongue el QTc	3
Máximo score de riesgo	21

K+: potasio iónico, IMA: Infarto al miocardio agudo

Un Tisdale score de ≤6 predice bajo riesgo; 7-10 riesgo mediano y ≥11 alto riesgo de QTc prolongado asociado a drogas.

Tabla 3. Ejemplos de ensayos clínicos de intervención de HCQ sobre infección por SARS-CoV-2 (a 11/04/2020)

Objetivo primario	Intervención	Identificador de ensayo clínico	Diseño	Reclutamiento	Institución
Efecto de HCQ en el aclaramiento viral	HCQ 800mg primer día, 600 mg/día/7 días	NCT04342221	Ensayo clínico randomizado, enmascaramiento cuádruple. Fase 3	Abierto	H. U. Tübingen, Alemania
Proporción de conversión positiva de COVID-19	HCQ 400mg/primer día, 200 mg/día/7 días	NCT04333225	Ensayo clínico, no randomizado. Fase 3	Abierto	Inst. Baylor, EEUU
Curso del COVID-19 a 14 días	Grupo experimental: HCQ 800mg/primer día, 400mg/d/4d. Grupo comparador: AZA 500mg/d; 250-500mg/día/2-5d	NCT04329832	Ensayo clínico randomizado, comparado con control, no ciego. Fase 2	Abierto	Universidad Utah, EEUU
Rango de hospitalización a los 14 días de enrolamiento	HCQ 800mg/d, luego 400mg/d/4d; comparado a AZA 500mg/d, luego 250 mg/d/2-5d	NCT04343382	Ensayo clínico randomizado, asignamiento paralelo, abierto. Fase 3	Abierto	H. U. Tübingen, Alemania
Diferencia del tiempo de resolución de signos y síntomas en pacientes con leve infección de COVID-19	HCQ 600mg/d, comparado con placebo	NCT04340544	Ensayo clínico randomizado, cuádruple enmascaramiento. Fase 3	No abierto	H. U. Tübingen, Alemania
Número de pacientes con infección severa o muerte.	HCQ 800mg/d, HCQ 400mg/d/2-10d	NCT04323631	Ensayo clínico randomizado, con asignamiento secuencial, abierto. Fase 1	No abierto	Universidad Pensilvania, EEUU
Curso de COVID-19 en pacientes aislados en casa, al empeorar los síntomas, hospitalizados, trabajadores expuestos y trabajadores con placebo	HCQ 800mg/d; HCQ 1200mg/d; HCQ 600mg/d; placebo	NCT04329923	Ensayo clínico randomizado, enmascaramiento triple. Fase 2	No abierto	Universidad Pensilvania, EEUU
Incidencia de mortalidad de todas las causas a 120 días	HCQ 400mg/d/10 d, comparado con placebo	NCT04315896	Doble ciego randomizado, enmascaramiento cuádruple. Fase 3	No abierto	Instituto de enfermedades respiratorias, México
Período negativización de COVID-19 a las 24 semanas	HCQ/Vitamina C/Vitamina D/Zinc	NCT04335084	Asignación simple, no randomizado, abierto. Fase 2	No abierto	ProgeniBiome, Ventura, EEUU
Recuperación de complicaciones respiratorias y CV	HCQ 600mg/d primer día, luego 200mg/d/2-7 días; comparado AZA 500mg/d primer día, luego 250mg/d/2-7d. Tercer grupo placebo	NCT04328272	Ensayo clínico randomizado, con 3 grupos, ciego simple. Fase 3	No abierto	Instituto Ayub, Abbottabad, Pakistán

HCQ: Hidroxicloroquina; COVID-19: Virus SARS-CoV-2; CV: cardiovascular; AZA: azitromicina

La miopatía por HCQ es rara, esta se presenta con debilidad proximal y rara vez con falla respiratoria. El patrón por electromiografía es miopático y la biopsia muscular puede aportar hallazgos característicos como mionecrosis focal, atrofia en grupos pequeños, regeneración muscular y presencia de vacuolas (100); las dosis acumulativas para la aparición de complicaciones tiene un rango entre 600-2281 g de CQ y entre 292-4380g de HCQ (101).

El coma descrito en algunos pacientes debe intervenir con oportuna intubación, ventilación y control de acidosis. En caso de convulsiones deben ser controladas con benzodiazepinas y estudiarse la presencia de arritmia cardíaca.

La decontaminación se realiza con 50g carbón activado administrado una vez que la vía aérea sea asegurada, en niños la dosis es de 1g/Kg peso.

células eucariotas capaces de atenuar procesos de inflamación, infección o inmunológicos autoinmunes; al respecto y a lo largo de las últimas décadas han brindado un cambio radical en la evolución, actividad y pronóstico en pacientes con LES.

Los efectos sobre el procesamiento y presentación antigénica son traducción de su peculiar composición química y acidotropía. Por otro lado, su capacidad de facilitar el ingreso de iones de zinc al citosol y provocar cambios sobre la membrana lisosomal también han mostrado prometedoras perspectivas en otras patologías como el cáncer.

Sin lugar a duda, sus numerosos efectos positivos no deben eclipsar a sus también numerosos efectos adversos, lo que exige al clínico a valorar cualquier información con el rigor científico adecuado cuando se pretenda emplearlos de forma “off label”.

Conclusión

Los antimaláricos son un grupo de medicamentos con efectos pleiotrópicos en

Conflicto de interés: Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raynes KJ, Stocks PA, O'Neill PM, Park BK, Ward SA. New 4-Aminoquinoline Mannich Base Antimalarials. 1. Effect of an Alkyl Substituent in the 5'-Position of the 4'-Hydroxyanilino Side Chain. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1999;42(15):2747-51.
2. Rynes RI PA. Introduction to symposium on antimalarial therapy and lupus. *Lupus*. 1993;2(S1).
3. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(9):1168.
4. Krogstad DJ, Schlesinger PH. The basis of antimalarial action: non-weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;36(2):213-20.
5. Cutler DJ, MacIntyre AC, Tett SE. Pharmacokinetics and cellular uptake of 4-aminoquinoline antimalarials. *Agents Actions Suppl*. 1988;24:142-57.
6. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):160-74.
7. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-69.
8. Miller DR, Khalil SK, Nygard GA. Steady-state pharmacokinetics of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis patients. *DICP*. 1991;25(12):1302-5.
9. Kalange M, Nansunga M, Kasozi KI, Kasolo J, Namulema J, Atusiimirwe JK, et al. Antimalarial combination therapies increase gastric ulcers through an imbalance of basic antioxidative-oxidative enzymes in male Wistar rats. *BMC Research Notes*. 2020;13(1):230.
10. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):110-6.

11. Lewis J, Gregorian T, Portillo I, Goad J. Drug interactions with antimalarial medications in older travelers: a clinical guide. *Journal of Travel Medicine*. 2019;27(1).
12. Hurst NP, French JK, Bell AL, Nuki G, O'Donnell ML, Betts WH, et al. Differential effects of mepacrine, chloroquine and hydroxychloroquine on superoxide anion generation, phospholipid methylation and arachidonic acid release by human blood monocytes. *Biochemical Pharmacology*. 1986;35(18):3083-9.
13. Mellman I, Fuchs R, Helenius A. Acidification of the endocytic and exocytic pathways. *Annu Rev Biochem*. 1986;55:663-700.
14. Guagliardi LE, Koppelman B, Blum JS, Marks MS, Cresswell P, Brodsky FM. Co-localization of molecules involved in antigen processing and presentation in an early endocytic compartment. *Nature*. 1990;343(6254):133-9.
15. Sadegh-Nasseri S, Kim A. Selection of immunodominant epitopes during antigen processing is hierarchical. *Molecular Immunology*. 2019;113:115-9.
16. Roche PA, Cresswell P. Proteolysis of the class II-associated invariant chain generates a peptide binding site in intracellular HLA-DR molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(8):3150-4.
17. Stern LJ, Wiley DC. The human class II MHC protein HLA-DR1 assembles as empty alpha beta heterodimers in the absence of antigenic peptide. *Cell*. 1992;68(3):465-77.
18. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(5):565-70.
19. McCarthy EM, Smith S, Lee RZ, Cunnane G, Doran MF, Donnelly S, et al. The association of cytokines with disease activity and damage scores in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*. 2014;53(9):1586-94.
20. Ziegler HK, Unanue ER. Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79(1):175-8.
21. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(3):303-13.
22. Munster T, Gibbs JP, Shen D, Baethge BA, Botstein GR, Caldwell J, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1460-9.
23. Cunha C, Alexander S, Ashby D, Lee J, Chusney G, Cairns TD, et al. Hydroxycloquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;33(9):1604-10.
24. Raoult D, Drancourt M, Vestris G. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(8):1512-4.
25. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):55-66.
26. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387-93.
27. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99.
28. Tsai WP, Nara PL, Kung HF, Oroszlan S. Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1990;6(4):481-9.
29. Ravindran V, Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1335-40.
30. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, Valadão AL, Garcez PP, Monteiro FL, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses*. 2016;8(12):322.
31. Wang L-F, Lin Y-S, Huang N-C, Yu C-Y, Tsai W-L, Chen J-J, et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(3):143-56.
32. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
33. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3416-21.
34. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005;2:69.

35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80 e8.
36. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005;309(5742):1864-8.
37. Zou Z, Yan Y, Shu Y, Gao R, Sun Y, Li X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594.
38. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105938.
39. Cohen EM, D'Silva K, Kreps D, Son MB, Costenbader KH. Arthritis and use of hydroxychloroquine associated with a decreased risk of macrophage activation syndrome among adult patients hospitalized with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(7):1065-71.
40. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16.
41. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
42. Registry CCT.
<http://www.chictr.org.cn/searchproj.aspx?title=%E6%B0%AF%E5%96%B9&officialname=&subjectid=&secondaryid=&applier=&studyleader=ðicalcommitteesanction=&sponsor=&studyailment=&studyailmentcode=&studytype=0&studystage=0&studydesign=0&minstudyexecutetime=&maxstudyexecutetime=&recruitmentstatus=0&gender=0&agreetosign=&secsponsor=®no=®status=0&country=&province=&city=&institution=&institutionlevel=&measure=&intercode=&sourceofspends=&createyear=0&isuploadrf=&whetherpublic=&btngo=btn&verifycode=&page=1>. 2020.
43. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
44. Homewood CA, Warhurst DC, Peters W, Baggaley VC. Lysosomes, pH and the anti-malarial action of chloroquine. *Nature*. 1972;235(5332):50-2.
45. Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malaria Journal*. 2019;18(1):93.
46. Hostetler KY, Reasor M, Yazaki PJ. Chloroquine-induced phospholipid fatty liver. Measurement of drug and lipid concentrations in rat liver lysosomes. *Journal of Biological Chemistry*. 1985;260(1):215-9.
47. Matsuzawa Y, Hostetler KY. Studies on drug-induced lipidosis: subcellular localization of phospholipid and cholesterol in the liver of rats treated with chloroquine or 4,4'-bis (diethylaminoethoxy)alpha, beta-diethyldiphenylethane. *J Lipid Res*. 1980;21(2):202-14.
48. Haque S, Alexander MY, Bruce IN. Endothelial progenitor cells: a new player in lupus? *Arthritis research & therapy*. 2012;14(1):203-.
49. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Antioxidant action of antimalarials. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(3):244-8.
50. Silva JCd, Mariz HA, Rocha Júnior LFd, Oliveira PSSd, Dantas AT, Duarte ALBP, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics*. 2013;68:766-71.
51. Ma J-D, Jing J, Wang J-W, Yan T, Li Q-H, Mo Y-Q, et al. A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):153.
52. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):498-502.
53. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2186-94.
54. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1).
55. Liu D, Li X, Zhang Y, Kwong JS, Li L, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1685-95.

56. Jang C-H, Choi J-H, Byun M-S, Jue D-M. Chloroquine inhibits production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology*. 2006;45(6):703-10.
57. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)*. 2017;31(6):828-45.
58. Jancinova V, Pazourekova S, Lucova M, Perecko T, Mihalova D, Bauerova K, et al. Selective inhibition of extracellular oxidants liberated from human neutrophils--A new mechanism potentially involved in the anti-inflammatory activity of hydroxychloroquine. *Int Immunopharmacol*. 2015;28(1):175-81.
59. Muller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner KJ. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):891-7.
60. Perecko T, Kassab RB, Vasicek O, Pekarova M, Jancinova V, Lojek A. The effects of chloroquine and hydroxychloroquine on nitric oxide production in RAW 264.7 and bone marrow-derived macrophages. *Folia Biol (Praha)*. 2014;60 Suppl 1:39-44.
61. Virdis A, Tani C, Duranti E, Vagnani S, Carli L, Kuhl AA, et al. Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:277.
62. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R155.
63. Shi N, Zhang S, Silverman G, Li M, Cai J, Niu H. Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2019;2(2):98-106.
64. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019.
65. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007;298(2):187-93.
66. Emami J, Gerstein HC, Pasutto FM, Jamali F. Insulin-sparing effect of hydroxychloroquine in diabetic rats is concentration dependent. *Can J Physiol Pharmacol*. 1999;77(2):118-23.
67. Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ciriello A, et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med*. 1990;112(9):678-81.
68. Gerstein HC, Thorpe KE, Wayne Taylor D, Brian Haynes R. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2002;55(3):209-19.
69. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, Kambas K, Arelaki S, Angelidou I, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A). *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):238-48.
70. Teixeira V, Tam LS. Novel Insights in Systemic Lupus Erythematosus and Atherosclerosis. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:262.
71. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002;87(3):518-22.
72. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):77-95.
73. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, Omede P, Cerrato E, Barbero U, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(11):1435-41.
74. Wang Z, Miao G, Xue X, Guo X, Yuan C, Wang Z, et al. The Vici Syndrome Protein EPG5 Is a Rab7 Effector that Determines the Fusion Specificity of Autophagosomes with Late Endosomes/Lysosomes. *Molecular Cell*. 2016;63(5):781-95.
75. Pan Y, Gao Y, Chen L, Gao G, Dong H, Yang Y, et al. Targeting autophagy augments in vitro and in vivo antitumor activity of DNA-damaging chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(10):3248-58.
76. Baginska J, Viry E, Berchem G, Poli A, Noman MZ, van Moer K, et al. Granzyme B degradation by autophagy decreases tumor cell susceptibility to natural killer-mediated lysis under hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(43):17450-5.
77. Chen D, Xie J, Fiskesund R, Dong W, Liang X, Lv J, et al. Chloroquine modulates antitumor immune response by resetting tumor-associated macrophages toward M1 phenotype. *Nat Commun*. 2018;9(1):873.

78. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349(6246):436-40.
79. Mittal L, Zhang L, Feng R, Werth VP. Antimalarial drug toxicities in patients with cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(1):100-6.e1.
80. O'Neill PM, Mukhtar A, Stocks PA, Randle LE, Hindley S, Ward SA, et al. Isoquine and related amodiaquine analogues: a new generation of improved 4-aminoquinoline antimalarials. *J Med Chem*. 2003;46(23):4933-45.
81. Olliaro P, Nevill C, LeBras J, Ringwald P, Mussano P, Garner P, et al. Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet*. 1996;348(9036):1196-201.
82. Ritchie EC, Block J, Nevin RL. Psychiatric Side Effects of Mefloquine: Applications to Forensic Psychiatry. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*. 2013;41(2):224.
83. Kiel FW. Chloroquine Suicide. *JAMA*. 1964;190(4):398-400.
84. Rockwell DA. Psychiatric Complications with Chloroquine and Quinacrine. *American Journal of Psychiatry*. 1968;124(9):1257-60.
85. Ullberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye. *Nature*. 1970;227(5264):1257-8.
86. Arndt C, Costantini M, Chiquet C, Afriat M, Berthemy S, Vasseur V, et al. Comparison between multifocal ERG and C-Scan SD-OCT ("en face" OCT) in patients with a suspicion of antimalarial retinal toxicity: preliminary results. *Doc Ophthalmol*. 2018;136(2):97-111.
87. Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1321-6.
88. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-60.
89. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006;12(4):294-304.
90. Dosso A, Rungger-Brandle E. In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(2):318-20.
91. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of O. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
92. McCune WJ, Gonzalez-Rivera T. Should very low doses of hydroxychloroquine and quinacrine be employed in combination for long-term maintenance of remission in systemic lupus to reduce the risk of ocular toxicity? *Current Opinion in Rheumatology*. 2015;27(3):213-5.
93. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf*. 2018;41(10):919-31.
94. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479-87.
95. Di Girolamo F, Claver E, Olivé M, Salazar-Mendiguchía J, Manito N, Cequier Á. Dilated Cardiomyopathy and Hydroxychloroquine-induced Phospholipidosis: From Curvilinear Bodies to Clinical Suspicion. *Revista Española de Cardiología*. 2018;71(6):491-3.
96. Rock EP, Finkle J, Fingert HJ, Booth BP, Garnett CE, Grant S, et al. Assessing proarrhythmic potential of drugs when optimal studies are infeasible. *Am Heart J*. 2009;157(5):827-36, 36 e1.
97. Chugh SS, Reinier K, Singh T, Uy-Evanado A, Socoteanu C, Peters D, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119(5):663-70.
98. Fossa AA, Wisialowski T, Duncan JN, Deng S, Dunne M. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(5):929-38.
99. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med*. 2018;16(1):200-.
100. Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(4):808-15.
101. Cervera À, Espinosa G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001;60(3):301.