

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7934>

Clioquinol ¿actual u obsoleto?

Clioquinol, current or obsolete?

Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón,¹ Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez,² Rebeca del C Rodríguez-Cabral³

Resumen

El clioquinol (5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinoleína) es una 8-hidroxiquinolina halogenada quelante del hierro, cinc y cobre, que se desarrolló como antiséptico tópico. Se administró de manera diversa en afecciones intestinales; sin embargo, fue retirado del mercado por ocasionar efectos secundarios neurodegenerativos. Su administración continuó como agente tópico, pero investigaciones recientes señalan que este medicamento podría reemerger al mercado con novedosas aplicaciones, ya que se han demostrado numerosos beneficios de la terapia oral y tópica con clioquinol, destacándose en el área de la dermatología, la neurología y la oncología. Sus diversas vías de acción lo convierten en un medicamento complejo capaz de repercutir en distintos niveles del organismo, lo que lo postula actualmente como tratamiento de diversas enfermedades. La administración tradicional del clioquinol como agente tópico lo ha posicionado como un potente antiinflamatorio y antimicrobiano en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas. No obstante, aún no ha sido posible determinar todos los usos del medicamento debido a que sus antecedentes de neurotoxicidad detuvieron su exploración por un largo periodo y la mayor parte de sus nuevas aplicaciones aún están en etapa de investigación.

PALABRAS CLAVE: Clioquinol; cloroyodoquina; antiséptico; antifúngico.

Abstract

Clioquinol (5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoline) is a halogenated 8-hydroxyquinoline chelator of iron, zinc and copper, which was developed as a topical antiseptic. It was used vastly in intestinal conditions; however, it was withdrawn from the market for documenting neurodegenerative side effects. It was continuously used as a topical agent, but recent research indicates that this drug could re-emerge on the market with novel applications. Numerous benefits of oral and topical therapy with clioquinol have been demonstrated, standing out in the areas of dermatology, neurology and oncology. Its various routes of action make it a complex drug capable of affecting different levels of the organism, therefore currently being postulated as a treatment for diverse diseases. The traditional use of clioquinol as a topical agent has positioned it as a powerful anti-inflammatory and antimicrobial agent in the treatment of various dermatological diseases. However, it has not yet been possible to determine all the uses of the drug because its history of neurotoxicity stopped its exploration for a long period and most of its new applications are still under investigation.

KEYWORDS: Clioquinol; Chloroiodoquine; Antiseptic; Antifungal.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Jefe del Servicio de Dermatología.

³ Dermatólogo adjunto al Servicio de Dermatología.

Clínica Hospital A Constitución, ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: octubre 2021

Aceptado: octubre 2021

Correspondencia

Brandon Alonso Rodríguez Pinzón
alonso.rodpi@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Pinzón BA, Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC. Clioquinol ¿actual u obsoleto? Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 524-533.

ANTECEDENTES

El clioquinol (5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinoleína, cloroyodoquina) es una 8-hidroxiquinolina halogenada quelante del hierro, cinc y cobre, que se desarrolló por primera vez en 1899 como antiséptico tópico.^{1,2} Posteriormente, en el decenio de 1950 comenzó su uso como agente antiparasitario oral en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades gastrointestinales, como amebiasis, giardiasis, shigelosis, cólera, diarrea del viajero y diarrea crónica inespecífica.^{1,3-6} Se encontraba disponible como un medicamento de venta libre en Europa, Asia y América, hasta que en septiembre de 1970, fue retirado del mercado secundario a diversos informes de neurotoxicidad, destacando un brote de neuropatía mieloótica subaguda en la población de Japón. Esta enfermedad se caracteriza en su inicio por un cuadro de dolor abdominal y diarrea y posteriormente disestesias dolorosas, principalmente en las extremidades inferiores, secundario a una degeneración neuronal pseudosistémica con afección a los nervios periféricos, columnas postero-laterales de la médula espinal y nervios ópticos retrobulbares. Se estima que cerca de 10,000 personas fueron víctimas de esta enfermedad, dejando en su mayoría secuelas, como parálisis, ceguera o, incluso, la muerte, aunque esto último limitado a menos del 5% de los casos.^{1,3,6,7,8} Los afectados por este padecimiento tenían una coloración verdosa característica en las mucosas, la orina y las heces, este pigmento se identificó posteriormente como un quelante del hierro del clioquinol, lo que finalmente dio paso a su identificación como causante de la enfermedad.^{1,2,7,9} Aún no está claro el motivo por el cual el clioquinol parecía provocar efectos colaterales casi exclusivamente en la población de Japón. Diversas teorías apuntan fuertemente a un componente genético común en esa población, además de una probable deficiencia de vitamina B₁₂ en los pacientes afectados, común en la época de la

posguerra en esa nación.^{1,8,10,11,12} Distintas formulaciones tópicas continuaron disponibles en el mercado para el tratamiento de infecciones por agentes bacterianos, fúngicos y parasitarios. En la actualidad, este medicamento ha visto un resurgimiento importante debido a que la bibliografía reciente demuestra que podría ser un gran aliado en el tratamiento de malignidad, enfermedades neurodegenerativas y algunas dermatopatías.^{1,3,4,5}

FARMACOCINÉTICA

El clioquinol se considera un compuesto atenuador de proteínas metálicas que actúa como quelante del cinc, cobre y hierro.^{13,14} Su farmacocinética y farmacodinamia se han estudiado principalmente en roedores y canes, debido a que tras ser retirada del mercado en su presentación oral, su seguridad en humanos se ha visto ampliamente cuestionada. Tras su administración oral, es poca su absorción en el estómago, dejando la mayor parte de ésta al intestino delgado.¹⁵ Posteriormente, sufre metabolismo de primer paso hacia sus metabolitos conjugados de glucuronato y sulfato. Tiene biodisponibilidad del 12 al 25%, que se ve directamente condicionada por factores intestinales, como los alimentos, la flora intestinal, los contaminantes alimentarios, ciertos virus o la cantidad de sales biliares presentes en el tubo digestivo; ya que todas estas variables contribuyen a la cantidad de cinc, hierro y cobre disponible en el organismo.³ Alcanza una concentración pico en plasma entre 30 minutos y una hora, tiene una vida media de aproximadamente 11 a 14 horas. Cruza la barrera hematoencefálica; sin embargo, no genera acumulación en el cerebro ni en los tejidos periféricos.^{3,4,5,16} Por último, es eliminado por vía urinaria en escasa cantidad de forma de libre (1%) y principalmente en sus formas de metabolitos conjugados de sulfato (4%) y glucuronato (95%).^{3,4,5}

En cuanto a su presentación percutánea, se estima que alcanza una biodisponibilidad de hasta

el 50%. Al ser altamente liposoluble, se absorbe rápidamente, pero se excreta de manera lenta. Siendo igualmente metabolizado por el hígado y eliminado en proporciones similares en cuanto a su forma libre y metabolitos conjugados.^{3,17,18}

APLICACIONES NO DERMATOLÓGICAS

En el campo de la neurología, el clioquinol ha representado un agente de interés en años recientes respecto al tratamiento del Alzheimer. Esto debido a que diversas teorías en relación con la enfermedad señalan la existencia excesiva de ciertos metales como factor fundamental para su progresión. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones anormales de cinc, cobre o hierro en varias regiones subcorticales, como el hipocampo, la amígdala y el bulbo olfatorio, así como en la neocorteza en pacientes con esta enfermedad.¹⁴ El clioquinol forma complejos estables con iones de cobre y disocia dicho metal de la proteína β -amiloide, agente fundamental que mediante su acumulación se implica en el padecimiento.^{1,3-6,11,19,20} Los niveles de acumulación de cobre en pacientes con esta enfermedad se han relacionado directa y proporcionalmente con mayor deterioro cognitivo.^{21,22,23} Datos que han sido corroborados en algunos estudios que, tras la administración de clioquinol o su derivado PBT2 (5,7-dicloro-2-[(dimetilamino) metil] quinolin-8-ol), han sido capaces de inducir mejoría cognitiva en los pacientes con Alzheimer e, incluso, mejora los biomarcadores plasmáticos de la enfermedad al reducir las concentraciones detectables de proteína Tau que se encuentran anormalmente elevadas en esta enfermedad.^{1,21,24,25}

Otro uso recientemente estudiado en el campo de la neurología es su implicación en la enfermedad de Parkinson. El clioquinol es capaz de prevenir la pérdida de las células de la sustancia negra al ser un quelante del hierro y prevenir la acumulación de dicho ion en agregados

que contienen α -sinucleína, sustancia principal en los cuerpos de Lewy, importantes en la patogénesis de la enfermedad. Al prevenir la interacción hierro-sinucleína, se infiere que es posible mejorar la función cognitiva y motora en estos pacientes.^{26,27}

Los usos dentro del campo de la neurología aún están en investigación. La mayor parte de las hipótesis que pretenden prescribir el clioquinol en diversas enfermedades neurodegenerativas concuerdan en la teoría de que estas afecciones comparten la acumulación de agregados proteicos innecesarios dentro de sus fisiopatologías. Dicha acumulación termina por generar defectos en la correcta autofagia de estos agregados y posteriormente condiciona un mal funcionamiento de los astrocitos y neuronas. Los efectos del clioquinol y sus derivados como agentes capaces de inducir o restituir la autofagia a nivel del sistema nervioso podrían ser el camino para continuar la investigación de este fármaco dentro de la rama y así contribuir al tratamiento de enfermedades, no sólo como la de Alzheimer o de Parkinson, sino incluso la enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica.^{1,3,10,28,29}

El campo de la oncología es otro que se ha visto como probable beneficiario ante las nuevas investigaciones de este fármaco. El complejo clioquinol-cobre tiene propiedades antitumorales al inhibir la actividad enzimática del proteosoma, llevando así a la acumulación de proteínas mal plegadas e inhibiendo el NF κ B, responsable de la transcripción de ADN en células tumorales.^{5,6,30,31} También es capaz de inducir directamente la muerte celular de células oncogénicas, al revertir los mecanismos propios de las células tumorales para evadir la apoptosis, mostrando afinidad por estas mismas sobre las células sanas del organismo en cáncer de próstata, de mama, colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, leucemias y mielomas.^{4,5,6,30-33} Además, se ha propuesto un mecanismo por

el cual, mediante la generación del complejo clioquinol-cinc en los lisosomas, provoca inestabilidad mitocondrial. Este organelo demuestra alta susceptibilidad ante la acumulación de dicho metal, provocando alteraciones en su membrana, induciendo la liberación de citocromo C y finalmente desencadenando una cascada proapoptósica en células tumorales.^{34,35}

Otro uso menos explorado, pero sin duda fascinante, es la actividad antiinflamatoria y antiadhesiva de este medicamento. Se ha propuesto que el clioquinol reduce la actividad inflamatoria y la actividad fibroblástica mediante la inducción de la IL-10, que a su vez suprime citocinas proinflamatorias como el TNF- α . Esta propiedad podría ser de suma relevancia en el campo quirúrgico, pues se ha correlacionado su administración como profilaxis antiadherencias posterior a cirugías de la cavidad abdominal.³⁶

APLICACIONES DERMATOLÓGICAS

Su aplicación dentro de la dermatología no está limitada a su presentación transdérmica. Durante años se ha propuesto como un tratamiento idóneo de la acrodermatitis enteropática. Este padecimiento, con incidencia de 1 en 500,000 recién nacidos, resulta de la mutación autosómica recesiva del gen SLC39A4, localizado en el cromosoma 8q24.3. Éste es responsable de codificar la proteína transportadora ZIP4, responsable de la absorción de cinc en el intestino delgado, a nivel del yeyuno. Ante la deficiencia de esta enzima, los mecanismos de absorción y transporte del cinc se encuentran alterados. Los síntomas comienzan entre la cuarta y décima semanas de vida, en el caso de los neonatos alimentados por fórmula o al destete en caso de haber recibido alimentación por seno materno, por ende, asociando la lactancia materna como un factor protector. Se distingue por la aparición de placas eritematoescamosas con tendencia a la ulceración, de predominio en

regiones acrales y periorificiales, como el área perioral y perianal. Suele conllevar afección a mucosas causando glositis, estomatitis y queilitis angular. Otras manifestaciones pueden incluir fotosensibilidad, alopecia, paroniquia, blefaritis, conjuntivitis, diarrea y falla de medro.^{37,38,39} La administración complementaria de por vida de cinc resulta la piedra angular del tratamiento contra este padecimiento; sin embargo, existen pacientes resistentes a este abordaje como monoterapia. El clioquinol es capaz de actuar en sinergia junto la suplementación de este metal, restaurando la estructura y función del intestino delgado y mejorando en consecuencia la absorción y las concentraciones plasmáticas de cinc, no sólo contrarrestando los signos clínicos de la enfermedad, sino también teniendo un efecto significativo en la reducción de su morbilidad y mortalidad.^{3,40} Cabe mencionar que la deficiencia de cinc puede tener un origen adquirido asociado con su baja ingesta o con síndromes de mala absorción, como la enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis crónica, esprúe celiaca o fibrosis quística. También se ha descrito en circunstancias que aumentan el requerimiento metabólico del metal, como en infecciones, neoplasias malignas o quemaduras. En los casos de enfermedad adquirida, las manifestaciones clínicas suelen ser leves, exhibiendo predilección por superficies de presión y siendo caracterizadas por placas psoriasiformes con descamación central e hiperpigmentación.^{37,38} El clioquinol podría representar un coadyuvante efectivo también en estas formas de enfermedad, especialmente en aquellas cuya causa se relaciona con malabsorción.

En cuanto a su aplicación transdérmica, se ha prescrito desde su formulación como agente antiséptico; sin embargo, el espectro antibacteriano y antifúngico del clioquinol no está del todo delimitado. Se encuentra disponible para su venta libre en su presentación habitual a una concentración del 3%, ya sea como monote-

rapia o también frecuentemente combinado con esteroides, principalmente fluocinolona e hidrocortisona.⁴¹

Algunos autores sustentan que su extensa actividad antifúngica destaca como uso preponderante de este medicamento; teniendo amplia respuesta frente a agentes como *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Fusarium solani*, *Trichoderma harzianum*, *Sporothrix globosa* y *Aspergillus terreus*, mostrando efectividad equivalente o en su mayoría superior a otros antifúngicos tópicos usuales del grupo de las alilaminas y los azoles.^{42,43,44} No obstante, ha demostrado baja respuesta ante ciertos géneros como *Malassezia*.⁴³ Los antimicóticos previamente señalados, las alaminas y los azoles se han estudiado vastamente y son responsables de inhibir la síntesis del ergosterol mediante el bloqueo de la escualeno peroxidasa y la 14-alfa-lanosterol desmetilasa, respectivamente. Sin embargo, el mecanismo antifúngico del clioquinol no está del todo dilucidado. A pesar de que se reconoce su acción como quelante de metales, inductor de apoptosis o potente antiinflamatorio, como se ha mencionado, los agentes antisépticos tienen la capacidad de actuar mediante diversas vías, lo que se ha propuesto como un importante mecanismo de este tipo de medicamentos contra la generación de resistencia.^{43,45}

Su espectro antibacteriano resulta un poco más controvertido. Es bien conocido que las infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos tienen como patógeno principal a *S. aureus*. Diversos autores han confirmado una amplia y efectiva actividad del clioquinol no sólo ante este agente, sino también ante otras bacterias comunes en infecciones dérmicas, como *S. epidermidis*, *S. pyogenes* y *E. coli*.^{42,44,45,46} Empero, existen estudios que al comparar la efectividad del clioquinol ante otros agentes tópicos antibacterianos, como el ácido fusídico y la mupirocina, no sólo le muestran inferior sino poco efectivo

ante estos mismo patógenos.⁴³ Al igual que su mecanismo antifúngico, su mecanismo de acción como antibacteriano no está esclarecido. No obstante, comparte la característica de baja, aunque no nula, generación de resistencia debido a sus propiedades antisépticas, lo que le otorga ventaja sobre otros medicamentos de la índole, principalmente en zonas geográficas donde ya son conocidas cepas bacterianas resistentes a los medicamentos habitualmente administrados.^{45,47,48}

Debido a su amplio espectro antimicrobiano, ha mostrado beneficios en el tratamiento de sobreinfecciones en dermatosis preexistentes o como profilaxis de las mismas cuando la colonización bacteriana resulta un factor agravante.^{47,49} Este uso se ha reportado en casos de infecciones de catéter,⁵⁰ sobreinfecciones en casos de porfiria cutánea tarda,⁵¹ dermatitis irritativa del pañal,^{17,52,53,54} eccema de manos,^{47,55,56} eccema numular, neurodermatitis,⁹ queilitis angular,⁵⁷ queratosis punctata y dermatitis atópica.⁵⁸ Además, en el caso de la dermatitis por contacto secundaria a níquel, ha mostrado especial efectividad debido a que produce quelación del metal, saturándolo y produciendo remisión de la misma.⁵⁹

EFFECTOS SECUNDARIOS

Ante la propuesta de retomar el clioquinol en su presentación oral, han surgido diversos estudios para esclarecer la posibilidad de neurotoxicidad del fármaco, basado en los antecedentes que le retiraron del mercado. Se cree que el principal mecanismo de su neurotoxicidad se basa en que el fármaco induce la expresión de la IL-8 mediante la desregulación de los factores de transcripción GATA-2 y GATA-3. La IL-8 es reconocida por su potente actividad proinflamatoria, que se ha asociado en enfermedades de neurodegeneración y, por su parte, GATA-2 y GATA-3 resultan factores esenciales para la

neurogénesis y, al verse suprimidos ante la administración de clioquinol, podrían tener un efecto nocivo en el sistema nervioso. Además, GATA-3 se ha investigado por su papel en el desarrollo de neuronas serotoninérgicas y la expresión de enzimas vitales para la síntesis de noradrenalina, teniendo por ende un papel fundamental en el sistema nervioso simpático y la locomoción.¹³ Una concentración sérica sostenida de 10 μM se ha asociado con efectos tóxicos en los fibroblastos y astrocitos,¹² aunque otros autores asocian la neurotoxicidad ante concentraciones en plasma mayores de 20 μM en modelos experimentales. La dosis habitual con la que eran tratados los pacientes que padecieron neuropatía mieloóptica subaguda era de 1.5 g al día, lo que generaba una concentración en plasma de 65 μM a las 4 horas y tras su administración repetida, ascendía hasta 98 μM .¹³ Las dosis terapéuticas que se han reportado en algunos estudios hechos con humanos, administrando clioquinol a dosis de 250 y 750 mg al día han generado concentraciones en plasma de 13.2 y 24.8 μM , respectivamente tras su administración continua durante 36 semanas. Ante dichas concentraciones, no se han reportado efectos secundarios significativos.²⁵ Los diversos resultados respecto a las concentraciones tóxicas del fármaco en modelos de animales y de humanos, aunado a la no esclarecida causa de la neuropatía mieloóptica subaguda, vuelven difícil la decisión respecto a administración y seguridad terapéutica a nivel del sistema nervioso. Sin duda, es necesaria la realización de estudios clínicos más extensos para determinar el umbral de su riesgo-beneficio en las dosis orales propuestas para tratar distintas enfermedades.

Otros posibles efectos secundarios asociados con su presentación oral se centran en su actividad como compuesto atenuador de proteínas metálicas, especialmente por su propiedad como quelante del cobre. Secundario a esto, se

han reportado casos, aunque poco frecuentes, de anemia y leucopenia debido a la depleción del cobre en médula ósea y su subsecuente supresión. Ocasionalmente se le ha asociado con toxicidad hepática,²² exantema fijo medicamentoso⁶⁰ o con alteraciones en las pruebas de función tiroidea.⁴²

En cuanto a su administración transdérmica, sus efectos secundarios más comunes resultan poco significativos, en su mayor parte son irritación, prurito, edema o eritema.^{6,46,52,61} El clioquinol es un hapteno poco alergénico que causa sensibilización en menos del 1% de las pruebas al parche.^{46,62-65} Está incluido en distintas series estandarizadas, como la serie estándar europea, la serie internacional extendida, la serie de la sociedad británica de alergias cutáneas y la serie sueca. En contraste, debido a su inhabitual tasa de positividad en Estados Unidos (0.1-0.7%), no se incluye en las baterías disponibles de la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto (ACDS) ni en la serie de alérgenos básicos del Grupo Americano de Dermatitis de Contacto (NACDG).^{66,67} No obstante, en pacientes que sí han sido sensibilizados, se han reportado casos de dermatitis por contacto sistémica tipo eczematosa y eritrodermia.^{9,52,68,69,70} El clioquinol se ha asociado hasta en un 40% con reacciones cruzadas con otras hidroxiquinolinas halogenadas y algunos antimaláricos, como la quinina, la resorquina y amodiaquina.^{44,71}

Otros efectos secundarios menos comunes son la tinción amarilla de textiles,^{52,61,72} pelo e inclusive uñas.^{66,73} También se han reportado ante la exposición solar reacciones de fotosensibilidad⁷⁴ y cambios de coloración del pelo hacia tonos rojizos.⁷⁵ A pesar de ser un compuesto relativamente inocuo, su administración está contraindicada en pacientes menores de 5 años, principalmente asentado en el hecho de que sus mecanismos de acción y efectos colaterales no han podido delimitarse.^{42,76}

CONCLUSIONES

El clioquinol es un medicamento que ha prevalecido en el mercado a lo largo ya de más de un siglo. Sus aplicaciones dentro de la dermatología como agente tópico resultan extensas debido a sus diversos mecanismos de acción como antiinflamatorio y antimicrobiano. Nuevas investigaciones apuntan que, a pesar de haber sido estigmatizado en el pasado como agente oral, su resurgimiento podría representar un avance sin precedentes para tratar diversas dermatosis, enfermedades neurodegenerativas y tumores malignos. Sin duda, a pesar de su larga historia, es estrictamente necesario continuar investigando respecto a este fármaco, para poder elucidar todos los posibles beneficios que aún guarda.

REFERENCIAS

- Perez DR, Sklar LA, Chigaev A. Clioquinol: To harm or heal. *Pharmacol Ther* 2019; 199: 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.009>.
- Tateishi J. Subacute myelo-optico-neuropathy: Clioquinol intoxication in humans and animals. *Neuropathology* 2000; 20 (s1): 20-24. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2000.00296.x>
- Bareggi SR, Cornelli U. Clioquinol: Review of its mechanisms of action and Clinical uses in neurodegenerative disorders. *CNS Neuroscience Therapeutics* 2010; 18 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00231.x>.
- Beljanski V. Clioquinol. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 2009; 1-5. <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.64497-6>
- Mao X, Schimmer A. The toxicology of clioquinol. *Toxicology Letters* 2008; 182 (1-3): 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.08.015>.
- Schimmer A. Clioquinol – a novel copper-dependent and independent proteasome inhibitor. *Current Cancer Drug Targets* 2011; 11 (3): 325-331. <https://doi.org/10.2174/156800911794519770>.
- Meade TW. Subacute myelo-optic neuropathy and clioquinol. an epidemiological case-history for diagnosis. *J Epidemiol Commun Health* 1975; 29 (3): 157-169. <https://doi.org/10.1136/jech.29.3.157>.
- Kono R. Subacute myelo-optico-neuropathy, a new neurological disease prevailing in Japan. *Japanese J Med Sci Biol* 1971; 24 (4): 195-216. doi: 10.7883/yoken1952.24.195.
- Neldner K. The halogenated 8-hydroxyquinolines. *Int J Dermatol* 1977; 16 (4): 267-273. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1977.tb04317.x>.
- Park MH, Lee SJ, Byun H, Kim Y, Oh YJ, Koh JY, Hwang JJ. Clioquinol induces autophagy in cultured astrocytes and neurons by acting as a zinc ionophore. *Neurobiol Dis* 2011; 42 (3): 242-251. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.009>.
- Helmuth L. Neuroscience: An antibiotic to treat Alzheimer's? *Science* 2000; 290 (5495). <https://doi.org/10.1126/science.290.5495.1273a>.
- Benvenisti-Zarom L, Chen J, Regan RF. The oxidative neurotoxicity of clioquinol. *Neuropharmacology* 2005; 49 (5): 687-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.04.023>.
- Katsuyama M, Ibi M, Iwata K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol increases the expression OF INTERLEUKIN-8 by Down-regulating GATA-2 And gata-3. *Neuro-Toxicology* 2018; 67: 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.014>.
- Cuajungco MP, Frederickson CJ, Bush AI. Amyloid- β metal interaction and metal chelation. *Subcellular Biochemistry* 2000; 235-254. https://doi.org/10.1007/0-387-23226-5_12.
- Hayashi M, Fuwa T, Awazu S, Hanano M. Various factors affecting intestinal absorption of iodochlorhydroxyquin in rat and man. *Chem Pharm Bull* 1976; 24 (11): 2603-2609. <https://doi.org/10.1248/cpb.24.2603>.
- Jack DB, Riess W. Pharmacokinetics of Iodochlorhydroxyquin in man. *J Pharmaceut Sci* 1973; 62 (12): 1929-1932. <https://doi.org/10.1002/jps.2600621204>.
- Stohs SJ, Ezzedeen FW, Anderson K, Baldwin A, Makoid MC. Percutaneous absorption of iodochlorhydroxyquin in humans. *J Invest Dermatol* 1984; 82 (2): 195-198. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12259839>.
- Degen PH, Moppert J, Schmid K, Weirich EG. Percutaneous absorption of clioquinol (Vioform®). *Dermatology* 1979; 159 (4): 295-301. <https://doi.org/10.1159/000250618>.
- Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005380.pub2>.
- Liang SH, Southon AG, Fraser BH, Krause-Heuer AM, Zhang B, Shoup TM, Lewis R, Volitakis I, Han Y, Greguric I, Bush AI, Vasdev N. Novel fluorinated 8-hydroxyquinoline based metal ionophores for exploring the metal hypothesis of Alzheimer's disease. *ACS Med Chem Lett* 2015; 6 (9): 1025-1029. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00281>.
- Regland B, Lehmann W, Abedini I, Blennow K, Jonsson M, Karlsson I, Sjögren M, Wallin A, Xilinas M, Gottfries CG. Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (6): 408-414. doi: 10.1159/000051288.
- Squitti R. Metals in Alzheimer's disease: A systemic perspective. *Front Biosci* 2012; 17 (1): 451. <https://doi.org/10.2741/3938>.

23. Yevenes-Ugarte LF, Fowler CJ, Hung YH, Finkelstein DI, Adlard PA, Masters CL, Bush AI. Protein and metal alterations in platelets of Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's Dementia* 2014; 10 (4S_Part_13). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.805>.
24. Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, Gautier E, Robb E, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. *Neuron* 2008; 59: 43-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.018>.
25. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting $\alpha\beta$ amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60 (12): 1685. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1685>.
26. Billings JL, Hare DJ, Nurjono M, Volitakis I, et al. Effects of neonatal iron feeding and chronic clioquinol administration on the parkinsonian human α 53t transgenic mouse. *ACS Chemical Neuroscience* 2016; 7 (3): 360-366. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00305>.
27. Muñoz Y, Carrasco CM, Campos JD, Aguirre P, Núñez MT. Parkinson's disease: The mitochondria-iron link. *Parkinsons Dis* 2016: 1-21. <https://doi.org/10.1155/2016/7049108>.
28. Seo BR, Lee SJ, Cho KS, Yoon YH, Koh JY. The zinc ionophore clioquinol reverses autophagy arrest in chloroquine-treated ARPE-19 cells and IN app/mutant presenilin-1-transfected Chinese hamster ovary cells. *Neurobiol Aging* 2015; 36 (12): 3228-3238. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.006>.
29. Huntington Study Group Reach2HD Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of PBT2 in Huntington's disease: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14 (1): 39-47. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70262-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70262-5).
30. Daniel KG, Chen D, Orlu S, Cui QC, et al. Clioquinol and pyrrolidine dithiocarbamate complex with copper to form proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (6). <https://doi.org/10.1186/bcr1322>.
31. Chen D, Cui QC, Yang H, Barrea RA, et al. Clioquinol, a therapeutic agent for Alzheimer's disease, Has proteasome-inhibitory, androgen receptor-suppressing, Apoptosis-Inducing, and antitumor activities in human prostate cancer cells and xenografts. *Cancer Research* 2007; 67 (4): 1636-1644. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-3546>.
32. Chan-On W, Huyen N, Songtawee N, Suwanjang W, et al. Quinoline-based clioquinol and nitroxoline exhibit anticancer activity inducing FoxM1 inhibition in cholangiocarcinoma cells. *Drug Des Devel Ther* 2015; 2033. <https://doi.org/10.2147/dddt.s79313>.
33. Huang Z, Wang L, Chen L, Zhang Y, Shi P. Induction of cell cycle arrest via the P21, P27-CYCLIN E,a/cdk2 pathway in SMMC-7721 hepatoma cells by clioquinol. *Acta Pharmaceutica* 2015; 65 (4): 463-471. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0034>.
34. Ding WQ, Liu B, Vaught JL, Yamauchi H, Lind SE. Anticancer activity of the antibiotic clioquinol. *Cancer Research* 2005; 65 (8): 3389-3395. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-3577>.
35. Yu H, Zhou Y, Lind SE, Ding WQ. Clioquinol targets zinc to lysosomes in human cancer cells. *Biochemical J* 2008; 417 (1): 133-139. <https://doi.org/10.1042/bj20081421>.
36. Yildiz T, Ilce Z, Yildirim M, Akdogan M, Yurumez Y, Varlikli O, Dilek FH. Antienflamatuar and antiadhesive effect of clioquinol. *Int J Surg* 2015; 15: 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.01.022>.
37. Kumar P, Lal NR, Mondal AK, Mondal A, et al. Zinc and skin: A brief summary. *Dermatol Online J* 2012; 18: 3. <http://dx.doi.org/10.5070/D30m58m2w9>
38. Lakdawala N, Grant-Kels JM. Acrodermatitis enteropathica and other nutritional diseases of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol* 2015; 33: (4): 414-419. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.04.002>.
39. Martínez-Bustamante ME. Acrodermatitis enteropática. *Bol Méd Hospital Infantil Méx* 2017; 74 (4): 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.002>.
40. Geiser J, De Lisle RC, Finkelstein D, Adlard PA, Bush AI, et al. Clioquinol synergistically augments rescue by zinc supplementation in a mouse model of acrodermatitis enteropathica. *PLoS ONE* 2013; 8 (8): e72543. doi:10.1371/journal.pone.0072543.
41. Leshner JL, Smith JG. Antifungal agents in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 (3): 383-394. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70218-7.x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70218-7.x).
42. Rodríguez R. Clioquinol. In *Vademécum académico de medicamentos*. Essay, UNAM, 2013.
43. You Z, Ran X, Dai Y, Ran Y. Clioquinol, an alternative antimicrobial agent against common pathogenic microbe. *J Mycol Médicale* 2018; 28 (3): 492-501. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.03.007>.
44. Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: Epidemiology, responsible allergens, and management. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (1): 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.050>.
45. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, et al. Diagnosis and treatment of staphylococcus aureus infections of the skin and mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (11): 953-967. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07786.x>.
46. Alsterholm M, Karami N, Faergemann J. Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals – an in vitro study. *Acta Dermato Venereol* 2010; 90 (3): 239-245. <https://doi.org/10.2340/00015555-0840>.
47. Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand dermatitis: A review of clinical features, prevention and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16 (4): 257-270. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0130-z>.
48. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (1): 147-179. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.1.147>.

49. Konopka EA, Kimble EF, Zoganas HC, Heymann H. Antimicrobial effectiveness of Locacorten-Vioform® cream in secondary infections of common dermatoses. *Dermatology* 1975; 151 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1159/000251292>.
50. Dale SE, Anderson PC. Catheter infections during continuous peritoneal dialysis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16 (1): 205-208. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)80063-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)80063-4).
51. Wilson PR. Porphyria cutanea tarda with cutaneous "scleroderma" and calcification. *Australas J Dermatol* 1989; 30 (2): 93-96. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1989.tb00427.x>.
52. Herbst RA. Perineal streptococcal dermatitis/disease. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (8): 555-560. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304080-00005>.
53. Weyandt G, Breitkopf C, Werner RN, Zidane M, Furtwängler A, Jongen J, Rothhaar A, Schaefer D, Lenhard B. German S1 guidelines for the diagnosis and treatment of perianal dermatitis (anal eczema). *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18 (6): 648-657. <https://doi.org/10.1111/ddg.14125>.
54. Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol* 2014; 32 (4): 477-487. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.003>.
55. Mahler V. Hand dermatitis - differential diagnoses, diagnostics, and treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 14 (1): 7-22. <https://doi.org/10.1111/ddg.12922>.
56. Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John SM, Worm M. Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 3: 1-16. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07061.x.
57. Mooney M, Thomas I, Sirois D. Oral candidosis. *Int J Dermatol* 1995; 34 (11): 759-765. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1995.tb04392.x>.
58. García-Romero MT, Lara-Corrales I, Kovarik CL, Pope E, Arenas R. Tropical skin diseases in children: A review- part I. *Pediatr Dermatol* 2016; 33 (3): 253-263. <https://doi.org/10.1111/pde.12831>.
59. Memon A, Molokhia M, Friedmann P. The inhibitory effects of topical chelating agents and antioxidants on nickel-induced hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (4): 560-565. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(94\)70062-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(94)70062-1).
60. Janier M, Vignon MD. Recurrent fixed drug eruption due to cliquinol. *Br J Dermatol* 1995; 133 (6): 1013-1014. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb06951.x>.
61. Kyle AA, Dahl MV. Topical therapy for fungal infections. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5 (6): 443-451. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405060-00009>.
62. Goh CL, Med M. Contact sensitivity to topical medications. *Int J Dermatol* 1989; 28 (1): 25-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1989.tb01304.x>.
63. Morris SD, Rycroft RJG, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* 2002; 146 (6): 1047-1051. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04662.x>.
64. Uter W, Spiewak R, Cooper SM, Wilkinson M, Sánchez Pérez J, Schnuch A, Schuttelaar ML. Contact allergy to ingredients of topical medications: Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA), 2009-2012. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2016; 25 (11): 1305-1312. <https://doi.org/10.1002/pds.4064>.
65. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Patch testing in children and adolescents: Five years' experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (6): 964-968. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)70073-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70073-2).
66. Lee J, Warshaw E, Zirwas MJ. Allergens in the American contact Dermatitis Society Core series. *Clin Dermatol* 2011; 29 (3): 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.11.004>.
67. Wiley J. Cliquinol. In *Common contact allergens a practical guide to detecting contact dermatitis*, essay, John Wiley. 2020; 293-296.
68. Skog E. Systemic eczematous contact-type dermatitis induced by iodochlorhydroxyquin and chloroquine phosphate. *Contact Dermatitis* 1975; 1 (3): 187-187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1975.tb05372.x>.
69. Mussani F, Poon D, Skotnicki-Grant S. Systemic contact dermatitis to topical cliquinol/hydrocortisone combination cream. *Dermatitis* 2013; 24 (4): 196-197. <https://doi.org/10.1097/der.0b013e3182910430>.
70. Hasan T, Jansén CT. Erythroderma: A follow-up of fifty cases. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8 (6): 836-840. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)80013-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)80013-9).
71. Fisher A. Systemic contact-type dermatitis due to drugs. *Clin Dermatol* 1986; 4 (1): 58-69. [https://doi.org/10.1016/0738-081x\(86\)90009-x](https://doi.org/10.1016/0738-081x(86)90009-x).
72. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. part I. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (5): 677-698. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81495-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81495-8).
73. Monteagudo B, Vilas-Sueiro A, Cabanillas M, De las Heras C. Xantotriquia (pelo amarillo) por cliquinol. *Piel* 2016; 31 (3): 228-230. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2015.07.008>.
74. Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (4): 551-573. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91271-1](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)91271-1).
75. Bandmann HJ, Speer U. Red hair after application of chionoform. *Contact Dermatitis* 1984; 10 (2): 113-113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1984.tb00353.x>.
76. Lukas A, Wolf G, Folster-Holst R. Special features of topical and systemic dermatologic therapy in children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 (8): 658-677. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05995.x>.

EVALUACIÓN

1. ¿Ante cuál de los siguientes géneros fúngicos el clioquinol ha demostrado poca efectividad?
 - a) Candida
 - b) Malassezia
 - c) Fusarium
 - d) Trichoderma
2. ¿Cuál de las siguientes se ha propuesto como una probable explicación del origen de neuropatía mieloóptica subaguda?
 - a) deficiencia de vitamina B₁₂
 - b) deficiencia de hierro
 - c) deficiencia de cobre
 - d) deficiencia de cinc
3. ¿Cuál de los siguientes estudios de laboratorio puede verse afectado ante la administración de clioquinol?
 - a) concentraciones de bilirrubinas
 - b) concentraciones de HbA1c
 - c) perfil de lípidos
 - d) perfil tiroideo
4. ¿La absorción y transporte de cuál de los siguientes metales está alterada en la dermatitis enteropática?
 - a) cobre
 - b) cinc
 - c) hierro
 - d) magnesio
5. ¿En qué porcentaje el clioquinol, como hapteno, causa positividad a las pruebas de parche?
 - a) menos del 1%
 - b) 3%
 - c) 5%
 - d) 10%
6. ¿Con cuál de los siguientes medicamentos el clioquinol ha mostrado reacción cruzada ante hipersensibilidad?
 - a) mupirocina
 - b) quinina
 - c) ácido fusídico
 - d) ketoconazol
7. ¿Contra cuál de las siguientes enfermedades se ha propuesto la administración de clioquinol oral?
 - a) dermatitis herpetiforme
 - b) dermatitis atópica
 - c) acrodermatitis enteropática
 - d) porfiria cutánea tarda
8. ¿En cuál de las siguientes enfermedades el clioquinol puede actuar como quelante de níquel?
 - a) enfermedad de Alzheimer
 - b) enfermedad de Parkinson
 - c) acrodermatitis enteropática
 - d) dermatitis por contacto
9. ¿Cuál de los siguientes tumores no se ha reportado en la bibliografía como posible beneficiario del tratamiento con clioquinol?
 - a) colangiocarcinoma
 - b) hepatocarcinoma
 - c) glioblastoma
 - d) cáncer de próstata
10. ¿En qué forma se elimina principalmente el clioquinol?
 - a) forma de libre
 - b) metabolito conjugado de glucoronato
 - c) metabolito conjugado de sulfato
 - d) metabolito conjugado de acetato