

# antipalúdicos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas

J.M. Sabio y J. Jiménez-Alonso, por el Grupo Lupus Virgen de las Nieves\*

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.



Lectura rápida

## Características farmacocinéticas e interacciones medicamentosas

La absorción de los antipalúdicos es rápida y no se modifica con la ingestión de los alimentos. Su vida media es muy larga y tienden a acumularse en tejidos ricos en melanina. Su metabolismo es fundamentalmente renal. Pueden interactuar con otros fármacos antirreumáticos, como metotrexato, indometacina y D-penicilamina.

## Mecanismo de acción

Se desconoce con exactitud, pero parecen poseer un efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y modulador de la respuesta inmunitaria.

## Dosificación y efectos secundarios

En general, las dosis de inicio recomendadas son, aproximadamente, de 6,5 mg/kg/día para la hidroxicloroquina y 4 mg/kg/día para la cloroquina, repartidas en una sola dosis diaria o fraccionadas en dos tomas. El pico de máxima eficacia se alcanza tras 1-6 meses de tratamiento. A las dosis recomendadas son seguros y bien to-

lerados. Las principales reacciones adversas son: gastrointestinales (las más frecuentes), cutáneas, manifestaciones generales inespecíficas y retinopatía, que es el efecto adverso más temido, por lo que son necesarias revisiones oftalmológicas periódicas.

## Embarazo y lactancia

Los estudios realizados en algunas series de enfermos indican que su uso durante el embarazo parece relativamente seguro, por lo que algunos autores abogan por su mantenimiento, aunque esto no es unánime. Su excreción por la leche materna es mínima y no tiene repercusiones clínicas sobre el lactante.

## Antipalúdicos en las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas

**Lupus eritematoso sistémico.** Han demostrado ser eficaces en las manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, generales y en las serositis leves. Disminuyen el número de brotes y el daño corporal. También tienen un efecto ligero antitrombótico, antiosteoporótico, mejoran el perfil lipídico (efecto antiaterosclerótico) y actúan como ahorradores de corticoides.

**Artritis reumatoide.** Son eficaces en combinación con otros fármacos antirreumáticos en el tratamiento de la artritis reumatoide leve-moderada.

**Síndrome de Sjögren.** Podrían mejorar algunas manifestaciones extraglandulares, sobre todo las artromialgias. Además, parecen poseer un efecto inmunorregulador cuyo significado y trascendencia sobre la actividad de la enfermedad y la prevención del desarrollo de linfomas a largo plazo están aún por dilucidar.

**Otras.** A la espera de estudios controlados, los antipalúdicos han demostrado cierta utilidad en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis y la sarcoidosis, disminuyen la frecuencia y la duración de los episodios de artritis en el reumatismo palindrómico y poseen una eficacia controvertida en la artritis psoriásica, el síndrome RS3PE, la espondilitis anquilopoyética y la osteoartritis erosiva resistente a tratamiento con AINE.

\*Otros autores y miembros del Grupo Lupus Virgen de las Nieves son:

L. Jáimez, J.D. Mediavilla, J.M. Osorio, J. Pasquau, P.L. Carrillo-Alascio, E. Milla, J. Muñoz-Alonso, C. Vera, D. Esteva, N. Navarrete, P. Macías, M. Guzmán-Úbeda, R. Cáliz, A. García-Sánchez, M.A. Ferrer, V. García-Mellado, J. Tercedor, E. García-Lora, J. Espelt, D. López-Segarra, J. Prieto, S. Medialdea, T. Muros y G. Piédrola

Aunque se desconoce con exactitud su mecanismo de acción, los antipalúdicos (AP) poseen un efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y modulador de la respuesta inmunitaria, lo que les confiere su eficacia en este tipo de enfermedades. Los AP pueden asociarse a otros fármacos antirreumáticos y actúan como ahorradores de corticoides. En un estudio prospectivo en pacientes con LES se observó que el grupo placebo requirió tres veces más corticoides que el grupo tratado con hidroxiclороquina. Son bien absorbidos y tolerados cuando son administrados por vía oral y su biodisponibilidad es buena. Además, excepto por su capacidad para provocar retinopatía, casi carecen de efectos secundarios graves, incluso durante el embarazo y la lactancia.

En los últimos años se han demostrado nuevas propiedades de los AP (efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, efecto antitrombótico), que mejoran y completan su acción terapéutica en las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. Todo ello hace de los AP uno de los grupos de fármacos más útiles, más seguros y más ampliamente utilizados en el tratamiento de muchas enfermedades reumáticas.

Los antipalúdicos (AP) fueron empleados por primera vez como tratamiento de una enfermedad autoinmune en 1894, cuando Payne utilizó con éxito la quinina para tratar a un paciente con lupus cutáneo<sup>1</sup>. Más tarde, durante la Segunda Guerra Mundial, se observó que los soldados destinados en el Pacífico con lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide (AR) experimentaban una sorprendente mejoría cuando tomaban AP para tratar o prevenir la malaria<sup>2</sup>. En 1951, Page<sup>3</sup> destacó el relevante papel que desempeñaban los AP en el tratamiento del LES, aunque no fue hasta la década de los setenta cuando se realizaron los primeros estudios controlados en los que se demostró su eficacia<sup>4</sup>. Así pues, durante más de medio siglo los AP se han utilizado de manera generalizada en los pacientes con este tipo de enfermedades, sobre todo en el lupus y la AR<sup>5-7</sup>.

### Características farmacocinéticas e interacciones medicamentosas

Los principales AP utilizados en las conectivopatías y en otras enfermedades reumatológicas son: cloroquina (Resochín®), hidroxiclороquina (Dolquine®) –ambos derivados de la 4-aminoquinolina– y, en menor grado, quinacrina (Atabrina®), derivada de la 9-aminocridina.

La absorción de estos fármacos es rápida y no se modifica con la ingestión de los alimentos. Su unión a las proteínas plasmáticas es alta y posee una buena biodisponibilidad. Las concentraciones máximas en sangre se alcanzan en pocas horas (2-8 h) tras su toma, pero tardan entre 4 semanas (cloroquina) y 6 meses (hidroxi-

cloroquina) en llegar a una concentración estable en plasma tras una administración continuada. La vida media es muy larga ( $50 \pm 16$  días para la hidroxiclороquina) y se acumulan en múltiples órganos (hígado, bazo, riñón y pulmón) y en los tejidos ricos en melanina (piel, iris, coroides, retina). Aunque una parte del catabolismo se realiza en el hígado (15-30%), la mayor parte (50%) se produce en el riñón, por lo que en los casos de insuficiencia renal grave las dosis de AP se deben ajustar.

Pueden interactuar con otros fármacos. La administración simultánea de AP con metotrexato en pacientes con AR modificó favorablemente la farmacocinética de este último y descendió la frecuencia de las alteraciones de las enzimas hepáticas observadas en estos pacientes, todo ello sin disminuir su actividad sobre la inmunidad<sup>8</sup>. Asimismo, los AP pueden elevar las concentraciones de la indometacina y la D-penicilamina<sup>9</sup>, favoreciendo la aparición de efectos secundarios, y pueden disminuir los valores de digoxina<sup>10</sup>. Se ha sugerido que el tabaco podría disminuir la eficacia de los AP en pacientes con lupus discoide y lupus cutáneo subagudo, si bien este extremo no se ha demostrado en el LES<sup>11,12</sup>.

### Mecanismo de acción

Aunque todavía no se conoce con exactitud el o los mecanismos de acción de los AP, se ha sugerido que su principal vía de actuación podría consistir en la interrupción del procesamiento de los antígenos por parte del sistema monocítico-macrofágico y su presentación a los linfocitos T helper CD4<sup>+</sup><sup>13</sup>. Este efecto podría residir en la capacidad que tienen los AP para aumentar el pH de los lisosomas estabilizando su membrana, alterando la degradación de los antígenos y dificultando la unión de éstos a las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de las moléculas del sistema principal de histocompatibilidad (HLA) clase II.

Asimismo, los AP podrían inhibir la producción de ciertas citocinas (IL-1, 2 y 6, TNF- $\alpha$ ) y del C<sub>3</sub> del complemento, y dificultar con ello la quimiotaxis y la fagocitosis de los macrófagos y los neutrófilos, frenar la actividad *natural killer*, bloquear la respuesta mediada por los anticuerpos y disminuir la formación de complejos antígeno-anticuerpo (tabla 1).

Por último, a dosis terapéuticas poseen un efecto antiinflamatorio significativo al inhibir la fosfolipasa A<sub>2</sub> y C, reduciendo la formación de ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas y de los leucotrienos<sup>14</sup>.

### Dosificación de los antipalúdicos

En general, la dosis de inicio recomendada para la hidroxiclороquina es de 400 mg (6,5 mg/kg/día) en una

**TABLA 1**  
**Posibles mecanismos de acción de los antipalúdicos**

<p><b>Sobre los macrófagos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bloqueo del procesamiento y presentación de los antígenos</li> <li>Estabilización de la membrana lisosomal por aumento del pH intracitoplasmático</li> <li>Disminución de la liberación de fibronectina</li> <li>Inhibición de la fagocitosis y la migración</li> <li>Inhibición de la liberación de IL-1 e IL-6</li> <li>Inhibición de la producción de TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>
<p><b>Sobre los linfocitos T</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración de la respuesta proliferativa a mitógenos</li> <li>Inhibición de la citotoxicidad mediada por linfocitos T</li> <li>Inhibición de la producción de IL-2, IL-6 e INF-<math>\gamma</math></li> </ul>
<p><b>Sobre los linfocitos B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Descenso de la producción de anticuerpos</li> </ul>
<p><b>Sobre las plaquetas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la adhesión y agregación plaquetarias</li> </ul>
<p><b>Sobre los neutrófilos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibición de la quimiotaxis y la fagocitosis</li> </ul>
<p><b>Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efecto antiinflamatorio por inhibición de la fosfolipasa A<sub>2</sub> y C</li> <li>Reducción de los valores de inmunocomplejos circulantes</li> <li>Disminución de la actividad de las células NK</li> <li>Bloqueo de la producción de C<sub>3</sub></li> <li>Bloqueo de la liberación de superóxido</li> <li>Inhibición de la ADN y ARN polimerasa</li> <li>Disminución de los reactantes de fase aguda</li> <li>Efecto antipirógeno</li> </ul>

sola dosis diaria o fraccionada en dos tomas. El efecto terapéutico suele comenzar aproximadamente a las 2-3 semanas y alcanza el pico máximo de eficacia a los 3-6 meses. Por lo que respecta a la cloroquina, la dosis de inicio recomendada oscila entre 250 y 500 mg al día (aproximadamente 4 mg/kg/día) y su efecto beneficioso es más rápido: 1-2 meses.

Aunque el tratamiento con AP no es en ningún caso urgente, se ha demostrado que el inicio del tratamiento con dosis superiores a las habitualmente empleadas en el tratamiento de mantenimiento se acompañó de un mayor grado de respuesta a las 6 semanas, si bien el uso de dosis excesivas provocó una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales pero no oculares<sup>15</sup>.

Una vez alcanzado el efecto terapéutico deseado, y con objeto de minimizar la aparición de efectos adversos, se debe reducir la dosis progresivamente (cada 3-6 meses) hasta alcanzar la mínima necesaria para mantener la enfermedad bajo control. Lograda esta situación, el tratamiento puede prolongarse indefinidamente mientras no aparezcan signos de toxicidad.

Aunque hasta ahora se creía que los valores de AP en sangre no se correlacionaban con su eficacia, en un estudio reciente se ha demostrado una débil pero predecible relación entre la concentración en sangre de la desetilcloroquina (un metabolito de la hidroxicloroquina) y la eficacia del tratamiento en pacientes con AR. Además, se observó una asociación entre los efectos adversos gastrointestinales y las concentraciones elevadas de desetilcloroquina<sup>16</sup>. Aun así, la determinación de los valores de AP en sangre no es útil en la práctica clínica. En los casos en que exista una respuesta insuficiente, sobre todo en pacientes con lupus y lesiones cutáneas rebeldes, la combinación de hidroxicloroquina o cloroquina con quinacrina, a dosis inferiores a las habituales o a días alternos, puede resultar útil<sup>17</sup>. Además, esta sinergia permite, en algunas ocasiones, evitar o reducir el uso de corticoides u otros fármacos inmunosupresores para el control de la enfermedad<sup>18</sup>.

## Antipalúdicos en el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido

Los AP forman parte del tratamiento del LES y el lupus cutáneo<sup>19</sup> de forma generalizada desde hace más de 5 décadas, y es la conectivopatía que más se beneficia del uso de estos fármacos. En un estudio sobre una cohorte de pacientes con lupus (Hopkins Hospital), el 35% estaba recibiendo AP y el 50% había sido tratado con AP en algún momento de la enfermedad.

En 1975, Rudnicki et al, en un estudio retrospectivo, observaron un aumento de las recaídas entre los pacientes que no tomaban AP, y ya sugirieron que estos fármacos eran eficaces para reducir la actividad de la enfermedad<sup>4</sup>. Más recientemente, dos estudios prospectivos aleatorizados<sup>20,21</sup> confirmaron que la suspensión de los AP provocaba un aumento significativo del número de brotes lúpicos, y que los pacientes no tratados con AP tenían 2,5 veces más probabilidad de presentar brotes y con mayor frecuencia.

Algunos autores consideran que los pacientes con LES deberían ser tratados desde el inicio de la enfermedad con AP, excepto los casos que se inician con una forma muy agresiva<sup>22</sup>. Esta opinión vendría avalada por los resultados de un reciente estudio prospectivo en el que se demuestra que el uso de hidroxicloroquina disminuye el daño corporal calculado mediante el índice SLICC/ACR en pacientes con LES tras un seguimiento

medio de 45,7 meses<sup>23</sup>. Este efecto protector de la hidroxiclороquina podría deberse, entre otras causas, a su efecto sobre el ahorro de corticoides e inmunosupresores<sup>4,6</sup> (disminuyendo así el daño producido por estos fármacos), a su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico especialmente entre los pacientes que toman corticoides<sup>24</sup> (reduciendo la aparición de arteriosclerosis y las complicaciones cardiovasculares asociadas a ésta), a su efecto protector contra la osteoporosis, al disminuir la pérdida de masa ósea<sup>25</sup> y a su acción antitrombótica. En general, los pacientes que más se benefician del tratamiento con AP son los que presentan una forma de lupus leve-moderado con afección de predominio cutáneo y articular<sup>26</sup>. En este sentido, existen pocas dudas acerca de la eficacia de los AP en el tratamiento de las lesiones cutáneas del lupus y constituye la parte más importante y eficaz de su indicación. Aunque se desconocen los mecanismos exactos mediante los cuales los AP ejercen su efecto beneficioso en la piel, se ha sugerido que, además de las acciones generales de inmunosupresión y antiinflamatorias ya comentadas, tendrían un efecto fotoprotector<sup>19</sup>. Se sabe que en algunos pacientes la exposición a la luz ultravioleta puede provocar un brote lúpico. Se ha demostrado que la cloroquina tópica protege contra el eritema provocado por la luz ultravioleta, y la quinacrina es capaz de inhibir la fotosensibilidad inducida por el láser, incrementando la tolerancia a la luz ultravioleta. Aunque no existen estudios prospectivos en pacientes con lupus, en un estudio controlado en pacientes con erupción lumínica polimorfa, la administración de 400 mg diarios de hidroxiclороquina demostró un significativo efecto fotoprotector<sup>27</sup>. Por todo ello, algunos autores proponen aumentar la dosis de AP durante el verano con objeto de mantener las manifestaciones cutáneas asociadas a la fotosensibilidad bajo control.

En cuanto a su efecto sobre los síntomas musculoesqueléticos, Williams et al demostraron una mejoría importante de la afección articular valorada de forma subjetiva por los pacientes; sin embargo, no hubo diferencias significativas en otros parámetros articulares objetivos, probablemente por problemas metodológicos<sup>28</sup>. Debido a su efecto estimulante sobre la corteza cerebral, se ha sugerido que podrían ser útiles en algunas situaciones de disfunción cognitiva y en el tratamiento de la astenia asociada al LES, aunque en un estudio reciente se encontró un mayor índice de cansancio entre los pacientes que tomaban hidroxiclороquina<sup>29</sup>. Asimismo, pueden ser beneficiosos en el control de casos leves de serositis (pleuritis y, en menor grado, pericarditis) y podrían mejorar la sensación de malestar general y otros síntomas generales, como la fiebre y la pérdida de peso<sup>4,22</sup>.

Como se ha mencionado con anterioridad, los AP poseen un efecto antitrombótico al inhibir la agregación y la adhesión plaquetarias de una manera dependiente de

la dosis<sup>30</sup>. En algunos estudios observacionales se ha demostrado este efecto antitrombótico en pacientes lúpicos tratados con AP<sup>31,32</sup>. En ratones previamente tratados con anticuerpos IgG anticardiolipina, a los que se les provocaba una trombosis venosa femoral, la administración de hidroxiclороquina causó una disminución significativa de la formación del trombo y una reducción de su tamaño<sup>33</sup>. La hidroxiclороquina también es capaz de revertir la expresión de marcadores de activación en plaquetas previamente activadas con anticuerpos antifosfolípido IgG humanos<sup>34</sup>. Además, se ha comunicado la eficacia de la cloroquina en el tratamiento de una trombocitopenia grave en el contexto de un síndrome antifosfolípido primario, resistente a dosis altas de corticoides, danazol y aspirina<sup>35</sup>. Por todo ello, algunos autores abogan por el uso de los AP como profilaxis antitrombótica en pacientes con anticuerpos antifosfolípido que todavía no han presentado ningún episodio trombótico<sup>36</sup>.

## Artritis reumatoide

Los AP, sobre todo la hidroxiclороquina, son considerados fármacos razonablemente eficaces en el tratamiento de la AR<sup>37</sup>. Casi el 70% de los pacientes que reciben hidroxiclороquina experimentan una mejoría clínica de su enfermedad<sup>38</sup>. Sin embargo, su efecto beneficioso en monoterapia comparado con algunos fármacos antirreumáticos es menor. O'Dell et al<sup>39</sup> compararon la eficacia de la minociclina y la hidroxiclороquina en 60 pacientes recientemente diagnosticados de AR seropositiva tratados con prednisona a dosis bajas. Los pacientes tratados con minociclina presentaron una mejoría superior tras 2 años de seguimiento que los que recibieron AP; además, los primeros recibieron al final del estudio una dosis menor de corticoides. Asimismo, en un metaanálisis de 3 estudios controlados, la hidroxiclороquina fue menos eficaz que el metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil<sup>40</sup>. Por último, en un estudio en el que se interrogó a 375 reumatólogos norteamericanos sobre sus preferencias en el tratamiento de la AR, la hidroxiclороquina fue el fármaco prescrito con mayor frecuencia a los pacientes con AR leve, mientras que los que presentaban una actividad moderada-grave eran tratados en mayor medida con metotrexato<sup>41</sup>.

Sin embargo, los AP han demostrado ser más eficaces en combinación con otros fármacos antirreumáticos. Recientemente, en un estudio controlado y a doble ciego, se comparó la eficacia de metotrexato más hidroxiclороquina, metotrexato más sulfasalazina o la combinación de los tres fármacos, tras 2 años de seguimiento, en 171 pacientes con AR. La combinación de los tres fármacos fue algo superior a la combinación de meto-

trexato e hidroxycloquinina, y muy superior a la combinación de metotrexato más sulfasalazina, siendo todos los tratamientos bien tolerados<sup>42</sup>. En otro estudio, el retraso en 9 meses del inicio del tratamiento con hidroxycloquinina de la AR de diagnóstico reciente se correlacionó con una situación clínica peor a los 3 años de seguimiento, en comparación con los pacientes que recibieron hidroxycloquinina desde el inicio<sup>43</sup>.

Aun así, parece que los AP son menos eficaces en el control de las manifestaciones articulares en la AR que en el LES. Morand et al<sup>44</sup> realizaron un estudio observacional sobre 37 pacientes con LES y 166 pacientes con AR tratados con 200-400 mg diarios de hidroxycloquinina. A los 24 meses de seguimiento, el 76% de los pacientes con LES continuaba tomando hidroxycloquinina, frente al 46% de los pacientes con AR. El principal motivo de abandono de la hidroxycloquinina entre los pacientes con AR fue su ineficacia, mientras que en los pacientes con LES fue la remisión de la enfermedad. El abandono del tratamiento por efectos secundarios en ambos grupos fue escaso.

## Síndrome de Sjögren

Hasta la fecha el tratamiento del síndrome de Sjögren (SS) es empírico y sintomático, y no se dispone por el momento de ningún tratamiento capaz de modificar el curso de la enfermedad<sup>45</sup>. La hidroxycloquinina se ha usado con éxito en el tratamiento de las artralgias, las mialgias y los síntomas generales de los enfermos con SS<sup>46</sup>. Sin embargo, se dispone de pocos estudios controlados, a largo plazo, en los que se valore la verdadera eficacia de los AP en el SS. Además, a menudo presentan problemas metodológicos: los criterios de clasificación de los pacientes con SS son distintos<sup>47</sup>, el tiempo de seguimiento probablemente es insuficiente<sup>48</sup> y todos incluyen un escaso número de pacientes. Por ello, las conclusiones son difíciles y a veces contradictorias.

En un estudio abierto, Fox et al<sup>49</sup> valoraron la eficacia de 200 mg diarios de hidroxycloquinina durante un año en 10 pacientes con SS primario. Los pacientes tratados con AP experimentaron una mejoría de las artralgias, las mialgias y la frecuencia con que presentaron inflamación de las glándulas salivares y los ganglios linfáticos, pero no mejoraron las manifestaciones clínicas relacionadas con la sequedad ocular y oral (el test de Schirmer y el flujo salival parotídeo fueron similares a los del grupo que recibió placebo). En cambio, sí observaron un descenso de la VSG, de la concentración de hipergammaglobulinemia y de algunos autoanticuerpos. Posteriormente, Kruize et al<sup>50</sup> realizaron un estudio prospectivo, a doble ciego, en 19 pacientes con SS primario, 10 de ellos tratados con 400 mg diarios de hi-

droxicloquinina y 9 con placebo, con un seguimiento de 2 años. Los pacientes tratados con AP no presentaron una mejoría clínica significativa respecto a los tratados con placebo en ninguno de los parámetros estudiados (artromialgias, cansancio, sequedad ocular u oral e inflamación parotídea). Estos autores sí encontraron, en cambio, un descenso de la VSG y la hipergammaglobulinemia. Recientemente, Thisler et al<sup>48</sup> valoraron en un estudio abierto, la eficacia de 200 mg diarios de hidroxycloquinina en 14 pacientes con SS primario seguidos durante 12 meses. Los pacientes tratados con AP sólo obtuvieron un discreto beneficio de las artralgias, la inflamación parotídea y la xerostomía. Se observó, además, una disminución de algunos marcadores inflamatorios en la saliva como prueba del efecto antiinflamatorio e inmunorregulador de los AP en el SS. Sólo en un estudio retrospectivo realizado sobre 50 pacientes con SS primario seguidos durante 2 años, la hidroxycloquinina (6-7 mg/kg/día) provocó una sustancial mejoría de los síntomas oculares y orales, y de algunas manifestaciones sistémicas, como las artralgias y las mialgias<sup>47</sup>.

En definitiva, aunque los resultados son contradictorios, la hidroxycloquinina podría mejorar algunas manifestaciones extraglandulares (sobre todo las artralgias y mialgias), pero tendrían poco efecto sobre la sequedad ocular y oral. Asimismo, han demostrado tener un efecto inmunorregulador en el SS, cuyo significado y trascendencia sobre la actividad de la enfermedad y la prevención del desarrollo de linfomas, más frecuentes en estos pacientes, son inciertos. Es necesario realizar al respecto nuevos estudios controlados, a doble ciego, con un número suficiente de pacientes y con un seguimiento a muy largo plazo.

## Uso de antipalúdicos en otras enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas

Aparte de las ya comentadas, los AP han sido empleados con mayor o menor éxito en poco menos de 30 enfermedades no infecciosas, muchas de ellas enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas<sup>51</sup>.

En los últimos 20 años, los AP han sido utilizados con éxito como tratamiento en combinación con corticoides en las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis<sup>52,53</sup>. Sin embargo, sólo se disponen de estudios no controlados que a menudo incluyen un pequeño número de casos. Incluso, recientemente se publicó un estudio retrospectivo sobre 42 pacientes con dermatomiositis tratados con hidroxycloquinina, en el que se observó una elevada incidencia de efectos adversos cutáneos (31%) en comparación con enfermos con LES<sup>54</sup>.

Se ha encontrado cierto efecto beneficioso de los AP en las lesiones cutáneas de la sarcoidosis, si bien no existen estudios controlados que respalden esta indicación<sup>55,56</sup>. Asimismo, se han informado casos aislados de tratamiento exitoso con AP en sinusitis<sup>57</sup>, neurosarcoidosis<sup>58</sup> y afección pulmonar difusa<sup>59</sup>.

Los AP tienen una indicación controvertida en la artritis psoriásica. No existen estudios controlados que demuestren su eficacia, e incluso se ha atribuido a estos fármacos la exacerbación de las lesiones cutáneas<sup>60,61</sup>. Sin embargo, algunos estudios no controlados han demostrado un cierto efecto beneficioso<sup>61,62</sup>.

Aunque con poca evidencia, el uso de los AP en el reumatismo palindrómico no sólo parece mejorar la duración y la frecuencia de los episodios de artritis<sup>63</sup>, sino que podría disminuir el riesgo de desarrollo posterior de AR y otras conectivopatías<sup>64</sup>.

En un pequeño estudio controlado a doble ciego se observó un posible efecto beneficioso de la quinina en pacientes con espondilitis anquilopoyética, si bien este extremo debería confirmarse en estudios controlados con un número mayor de casos y un seguimiento a largo plazo<sup>65</sup>. Asimismo, la combinación de bajas dosis de corticoides e hidroxicloroquina fue eficaz en 3 pacientes con síndrome RS3PE<sup>66</sup>. También, en un estudio no controlado, la hidroxicloroquina resultó ser beneficiosa en 6 de 8 pacientes con osteoartritis erosiva resistente a tratamiento con AINE<sup>67</sup>.

## Efectos secundarios de los antipalúdicos

A las dosis recomendadas, los AP son seguros y muy bien tolerados aunque, en general, la hidroxicloroquina es mejor tolerada que la cloroquina. Se considera que su toxicidad depende más de la dosis diaria que de la dosis acumulada o de la duración del tratamiento. Aun así, existen ciertas reacciones adversas asociadas al uso de AP que conviene reconocer.

### Gastrointestinales

De todos los efectos adversos relacionados con el uso de AP, los gastrointestinales son los más frecuentes. Alrededor del 10% de los pacientes que toman hidroxicloroquina y el 20% de los que reciben cloroquina refieren anorexia, dolor abdominal, pirosis, náuseas, vómitos o diarrea. Estos síntomas suelen ser transitorios, desaparecen o mejoran con el tiempo o con la disminución de la dosis, y no suelen obligar a su retirada. Se puede mejorar su tolerancia administrándolos con las comidas. La afección hepática es excepcional.

### Síntomas generales

Entre un 5 y un 10% de los pacientes que toman AP pueden presentar síntomas generales inespecíficos como molestias musculoesqueléticas, síntomas pseudogrietales, astenia y, en ocasiones, pérdida de peso, que suelen remitir en una o dos semanas sin necesidad de suspender el tratamiento.

### Alteraciones cutáneas

Los efectos adversos cutáneos son frecuentes, siendo los responsables de aproximadamente el 3% de los abandonos del tratamiento antipalúdico<sup>68</sup>. Incluyen una amplia variedad de manifestaciones. Los cambios en la pigmentación de la piel<sup>69</sup> (fig. 1) y de las mucosas aparecen entre el 10 y el 25% de los pacientes que toman cloroquina y, en menor medida, entre los tratados con hidroxicloroquina. Aparecen tras períodos prolongados de tratamiento y suelen ser reversibles tras la retirada del mismo. La pigmentación de las encías es relativamente frecuente, así como la decoloración grisácea de la raíz del pelo, las pestañas, las cejas y la barba (efecto blanqueador). El lecho ungueal puede verse también difusamente pigmentado o pueden aparecer bandas transversales en las uñas. Otros efectos secundarios cutáneos de los AP son: prurito<sup>70-72</sup>, sequedad de la piel, alopecia, urticaria, brotes de psoriasis, erupciones morbiliformes (fig. 2) o maculopapulares y dermatitis exfoliativas.

### Afección ocular

La toxicidad ocular es el efecto secundario más temido, aunque en la actualidad es muy infrecuente, dados los controles oftalmológicos periódicos que deben realizarse a los pacientes que toman AP. La toxicidad corneal es la complicación más frecuente (20-30%), pero tiene



**Fig 1.** Pigmentación cutánea debida a un tratamiento con hidroxicloroquina.



Fig. 2. Exantema morbiliforme secundario a la toma de hidroxiquina.

una escasa repercusión visual y revierte con la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Consiste en opacidades grisáceas puntiformes difusas en la córnea y se diagnostica mediante la lámpara de hendidura. Algunos autores sugieren que la toxicidad corneal podría servir como un signo de alerta de la posible aparición de una maculopatía posterior<sup>73</sup>. La toxicidad retiniana es la complicación ocular más importante, por cuanto puede conducir a una pérdida definitiva de la visión. Se desconoce su patogenia. En cualquier caso, dada la lenta excreción de estos fármacos, lo que favorece la acumulación a pesar del cese del tratamiento, es de suma importancia la detección precoz. Aunque tanto la cloroquina como la hidroxiquina pueden provocar maculopatía, ésta última es más segura y presenta una incidencia de retinotoxicidad menor<sup>74</sup>. En un estudio multicéntrico realizado sobre 1.207 pacientes, en uno solo (0,08%) se demostró retinopatía por hidroxiquina<sup>75</sup>. La maculopatía parece relacionada con la dosis diaria del fármaco, siendo rara, aunque posible<sup>76</sup>, su aparición con dosis diarias inferiores a 250 mg de cloroquina o 400 mg de hidroxiquina. En 1992, Bernstein<sup>77</sup> revisó todos los casos de retinopatía por cloroquina publicados y concluyó que la mayoría ocurrió en pacientes que recibían dosis superiores a las recomendadas y, en una menor proporción, en pacientes que llevaban tomando cloroquina más de 10 años. Otros factores que determinan la aparición de la retinopatía son la edad y el estado de las funciones renal y hepática. Inicialmente, la retinopatía inducida por AP es asintomática, y tras varios años puede manifestarse clínicamente como dificultad para la lectura, fotofobia, visión lejana borrosa y defectos del campo visual<sup>78</sup>. La exploración del campo visual y de la visión cromática puede ayudar a su diagnóstico durante los estadios tempranos, constatándose la aparición de escotomas centrales o paracentrales para el color rojo. En la actualidad,

no existe un tratamiento específico para la retinopatía asociada a los AP y la única medida efectiva consiste en la retirada del tratamiento ante la menor sospecha de inicio de esta complicación. Es muy importante no sobrepasar las dosis diarias establecidas como más seguras, así como realizar un examen oftalmológico periódico que incluya la medida de la agudeza visual, un examen del fondo de ojo y de la visión cromática, un test de Amsler y un examen con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente con una periodicidad semestral o anual<sup>79</sup>, aunque otros autores abogan por revisiones trimestrales en el caso de la cloroquina.

TABLA 2  
Efectos secundarios de los antipalúdicos

<b>Síntomas generales</b>	Malestar general, pérdida de peso, astenia, molestias musculoesqueléticas
<b>Reacciones gastrointestinales</b>	Anorexia, dolor abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, diarrea Alteraciones cutáneas Hiperpigmentación mucocutánea, efecto «blanqueador» sobre pelo, pestañas, cejas y barba, pigmentación ungueal, pseudoictericia (quinacrina), alopecia, sequedad de piel, prurito, urticaria, brote de psoriasis, erupciones morbiliformes o maculopapulares, dermatitis exfoliativas
<b>Toxicidad ocular</b>	Toxicidad corneal: visión borrosa, fotofobia, halos luminosos Toxicidad retiniana: dificultad para la lectura, fotofobia, visión lejana borrosa, defectos campimétricos, disminución de la agudeza visual Otros: cataratas, dificultad de acomodación, uveítis, poliosis, parálisis oculomotoras
<b>Efectos renales</b>	Disminución de la tasa de aclaración de creatinina
<b>Alteraciones neuromusculares</b>	Neuropatía periférica, miopatía, miocardiopatía, síndrome miasténiforme
<b>Toxicidad hematológica</b>	Aplasia medular (quinacrina), anemia hemolítica (déficit de 6-GPD), agranulocitosis
<b>Efecto sobre el SNC</b>	Manía, insomnio, psicosis, convulsiones, hiperexcitabilidad, cefalea, mareo, tinnitus

Otros efectos secundarios menos frecuentes asociados a los AP se recogen en la tabla 2.

## Embarazo y lactancia

El uso de antipalúdicos durante el embarazo es controvertido. Todos ellos atraviesan la barrera placentaria y pueden depositarse en el feto. Sin embargo, se sabe que su retirada puede provocar, como en el caso del LES, un empeoramiento de la enfermedad que podría comprometer la vida del feto y la integridad de la madre.

Aunque no demasiado largas, existen en la bibliografía algunas series de pacientes embarazadas tratadas con antipalúdicos por malaria<sup>80</sup> o por alguna conectivopatía<sup>81-83</sup>, en las que se demuestra que el uso de estos fármacos durante el embarazo es relativamente seguro. La incidencia de malformaciones congénitas relacionadas con los AP (como paladar hendido, sordera o retinopatía) se ha estimado en un 1,2-3,3%, frente a menos de un 1% en la población general<sup>80,82</sup>. Recientemente, se ha demostrado que el uso de AP durante el embarazo no supone un riesgo significativo de toxicidad ocular para el feto<sup>84</sup>. Por otro lado, la formación del ojo y el oído en el feto comienza hacia la octava semana. Dado que la vida media de los AP es muy larga, la retirada de estos fármacos inmediatamente antes de la concepción o en las primeras fases del embarazo, no evita la exposición del feto durante el período de mayor riesgo teratógeno. Por todo ello, algunos autores<sup>85,86</sup> recomiendan mantener la terapia antipalúdica durante el embarazo (sobre todo la hidroxicloroquina) siempre que sea necesario, si bien este criterio no es unánime; otros optan por la retirada inmediata de cualquier AP mientras no existan datos concluyentes sobre su inocuidad en el feto y el recién nacido.

Alrededor del 1% de la dosis de AP administrada a la madre se excreta por la leche materna. Sin embargo, no parece que este hecho tenga implicaciones clínicas sobre el lactante, por lo que estaría indicado, en caso de necesidad, mantener el tratamiento con AP durante la lactancia.

## Bibliografía

- Payne JF. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J* 1894;4:223-339.
- Office of the Surgeon General. Circular Letter N 153. The drug treatment of malaria, suppressive and clinical. *JAMA* 1943;123:205-8.
- Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet* 1951;2:755-8.
- Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1975;2:323-30.
- Meinao IM, Andrade EFC, Ferraz FB, Atra E, Sato EI. A controlled trial with diphosphate chloroquine (DPC) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1994;37(Suppl):406.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
- Rynes RI. Antimalarials drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:799-805.
- Seideman P, Albertoni F, Beck O, Eksborg S, Peterson C. Chloroquine reduces the bioavailability of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A possible mechanism of reduced hepatotoxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:830-3.
- Dijkmans B, De Vries E, De Vreede TM. Synergistic and additive effects of disease modifying anti-rheumatic drugs combined with chloroquine on the mitogen-driven stimulation of mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:455-9.
- Leden I. Digoxin-hydroxychloroquine interaction? *Acta Med Scand* 1982;211:411-2.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716-9.
- Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:983-7.
- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(Suppl 1):82-91.
- Matsuzawa Y, Hostetler KY. Inhibition of lysosomal phospholipase A and C by chloroquine and 4,4'-bis (diethylaminoethoxy) alpha, beta-diethyl diphenylethane *J Biol Chem* 1980;255:5190-4.
- Furst DE, Lindsley H, Baethge B, Botstein GR, Caldwell J, Dietz F, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999;42:357-65.
- 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;46:1460-9.
- Callen JP. Management of skin disease in lupus. *Bull Rheum Dis* 1997;46:4-7.
- Toubi E, Rosner I, Rozembaum M, Kessel A, Golan TD. The benefit of combining hydroxychloroquine and quinacrine in the treatment of SLE patients. *Lupus* 2000;9:92-5.
- Wozniacka A, Carter A, McCauliffe DP. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus* 2002;11:71-81.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
- Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquetted D, Senecal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998;7:80-5.
- Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:243-63.
- Molad Y, Gorshtein A, Wyszynbek AJ, Guedj D, Majadla R, Weinberger A, et al. Prospective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus* 2002;11:356-61.
- Tam LS, Gladman DD, Hallet DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142-5.
- Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:102-8.
- D'Cruz D. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus? *Lupus* 2001;10:148-51.
- Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987;116:379-86.
- Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, Wilkens RF, Kalunian KC, Clegg DO, et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:1457-62.
- Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1249-54.

30. Jancinova V, Nosal R, Pretrikova M. On the inhibitory effect of chloroquine on blood platelet aggregation. *Thromb Res* 1994;74: 495-504.
31. Wallace D, Linker-Israeli M, Metzger A, Stecher V. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 1993;2(Suppl 1):13-5.
32. Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 1987; 30:1435-6.
33. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997;96: 4380-4.
34. Espinola RG, Pierangeli SS, Ghara AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002;87:518-22.
35. Suárez IM, Díaz RA, Aguayo Canela D, Pujol de la Llave E. Correction of severe thrombocytopenia with chloroquine in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;5:81-3.
36. Khamashta MA, Wallace DJ, editors. Antimalarials in rheumatology. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):1-74.
37. Suárez-Alamanzor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD000959.
38. Adams EM, Yocum D, Bell CL. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;75:321-6.
39. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Leff RD, Wees SJ. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001;44:2235-41.
40. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:34-46.
41. Erkan D, Yazici Y, Harrison MJ, Paget SA. Physician treatment preferences in rheumatoid arthritis of differing disease severity and activity: the impact of cost on first-line therapy. *Arthritis Rheum* 2002;47:285-90.
42. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek JA, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. Results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.
43. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27: 623-9.
44. Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO. Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51: 1318-21.
45. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:391-8.
46. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Antimalarials in Sjögren's syndrome: the Greek experience. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):28-30.
47. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubal S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):31-6.
48. Thishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253-6.
49. Fox RI. Treatment of the patient with Sjögren's syndrome. *Dis Clin North Am* 1992;18:699-709.
50. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, Van Bijsterveld OP, Van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:360-4.
51. Wallace DJ. The use of chloroquine and hydroxychloroquine for non-infectious conditions other than rheumatoid arthritis or lupus: a critical review. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):59-64.
52. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(4):592-600.
53. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-7.
54. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002;138:1231-3.
55. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:487-9.
56. Liedtka JE. Intralesional chloroquine for the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Dermatol* 1996;35:682-3.
57. Hassid S, Choufani G, Saussez S, Dubois M, Salmon I, Soupart A. Sarcoidosis of the paranasal sinuses treated with hydroxychloroquine. *Postgrad Med J* 1998;74:172-4.
58. Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol* 1998;55:1248-54.
59. Hilton JM, Cooper DM, Henry RL. Hydroxychloroquine therapy of diffuse pulmonary sarcoidosis in two Australian male children. *Respirology* 1997;2:71-4.
60. Luzar MJ. Hydroxychloroquine in psoriatic arthropathy: exacerbations of psoriatic skin lesions. *J Rheumatol* 1982;9:462-4.
61. Gladman DD, Blake R, Brubacher R, Buskila D, Langentz P, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1724-6.
62. Gordon MM, Sturrock RD. Antimalarials in the management of psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:117.
63. Youssef W, Yan A, Russell AS. Palindromic rheumatism: a response to chloroquine. *J Rheumatol* 1991;18:35-7.
64. González-López, Gámez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suárez-Alamanzor ME. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *J Rheumatol* 2000;27: 41-6.
65. Williamson L, Illingworth H, Smith D, Mowat A. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000;27:2054-5.
66. Finell JA, Cuesta IA. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome: a review of the literature and report of three cases. *J Foot Ankle Surg* 2000;39:189-93.
67. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22: 1527-31.
68. Rynes RI. Side effects of antimalarial therapy. *Br J Clin Pract* 1987;41(Suppl 52):42-5.
69. Veraldi S, Schianchi-Veraldi R, Scarabelli G. Pigmentation of the gums following hydroxychloroquine therapy. *Cutis* 1992;49: 281-2.
70. Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Reche I. Antimalarial drugs and pruritus in patients with lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol* 2000;80:458.
71. Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García-Lora E. Antimalarials drugs-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 1998;41:744-5.
72. Reche-Molina I, Jiménez-Alonso J, Pérez-Álvarez AF, Hidalgo-Tenorio C, Jáimez L, Carrillo PL, et al. Pruritus in patients with lupus: interrelations with antimalarial drugs and skin types. *Lupus* 2001;10(Suppl 1):101.
73. Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can J Ophthalmol* 1990;25:249-51.
74. Finbloom D, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985;12:692-4.
75. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1482-6.
76. Alarcón GS. How frequently and how soon should we screen our patients for the presence of antimalarial retinopathy? *Arthritis Rheum* 2002;46:561.
77. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil). *South Med J* 1992;85:274-9.
78. Warner AE. Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis Rheum* 2001;44:1959-61.
79. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.

80. Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *BMJ* 1985;290:1466-7.
81. Parke AL. Antimalarial drugs, systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol* 1988;15:607-10.
82. Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol* 1991;8:174-8.
83. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Durate JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
84. Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001;358:813-4.
85. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486-8.
86. Borden MB, Parke AL. Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus: use in pregnancy. *Druf Saf* 2001;24:1055-6.