

Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas

Mercedes Jiménez Palop

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

Los antipalúdicos son antiguos fármacos utilizados desde el siglo XIX para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del lupus y de la artritis reumatoide. En las últimas décadas, estos fármacos han consolidado su uso en dichas enfermedades y han incorporado nuevos mecanismos de acción, ampliando sus perspectivas terapéuticas. Son el tratamiento de elección en las manifestaciones leves y moderadas del lupus eritematoso sistémico y se han asentado como terapia combinada en la artritis reumatoide. Han mostrado sus efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis, así como un posible papel en el tratamiento precoz del síndrome antifosfolipídico. Finalmente, muestran una potencial utilidad en otras enfermedades reumáticas como el síndrome de Sjögren y el reumatismo palindrómico. Esta revisión trata de realizar una puesta al día del uso de estos fármacos en reumatología, así como del control de su toxicidad.

Palabras clave: Antipalúdicos. Cloroquina. Hidroxicloroquina. Lupus eritematoso sistémico. Artritis reumatoide.

Antimalarials: an update in rheumatic diseases

Antimalarials are long-standing drugs that have been used since the nineteenth century for the treatment of skin rashes and lesions in lupus and rheumatoid arthritis. In recent decades, their use in these disorders has been consolidated, and new mechanisms of action have been incorporated, broadening the therapeutic perspectives of these drugs. Antimalarials are the treatment of choice in mild and moderate manifestations of systemic lupus erythematosus and are established as part of combined therapy in rheumatoid arthritis. They have been shown to

have beneficial effects on atherosclerosis, as well as a possible role in the early treatment of antiphospholipid syndrome. Lastly, they have been shown to have a potential use in other rheumatic diseases such as Sjögren's Syndrome and palindromic rheumatism. This review aims to provide an update on the use of these drugs in rheumatology and to discuss their toxicity profile.

Key words: Antimalarials. Chloroquine. Hydroxychloroquine. Systemic lupus erythematosus. Rheumatoid arthritis.

Historia

El primer conocimiento que se tiene de los antipalúdicos (AP) data del siglo XVII; la condesa de Chichón, vi-reina de Perú, al enfermar de malaria, fue tratada con unos polvos de la corteza del quino, árbol que crecía bien en zonas subtropicales y que utilizaban los indios desde la antigüedad. La condesa sanó "milagrosamente" y en agradecimiento extendió el remedio a todos los menesterosos y enfermos dándole a conocer en España y en el resto de Europa. El botánico sueco Linneo dio a este grupo de plantas el género de *Chinchonaceas* para recordar el gran beneficio que la condesa prestó a la humanidad. Pasaron 2 siglos hasta que se descubrió la utilidad de la quinina como fármaco antirreumático. En 1894, el médico inglés J.P. Payne describió en su lectura de posgraduado la curación de las lesiones cutáneas del lupus; él utilizó la quinina pensando que el origen era vascular, para producir palidez. Posteriormente, se describieron nuevos éxitos con la quinina en el lupus cutáneo y en 1930 se sintetizó el primer AP en Alemania con el nombre de quinacrina. Más tarde, en Estados Unidos, este mismo fármaco se denominó atabrina. Durante la II Guerra Mundial, 4 millones de soldados aliados tomaron este medicamento durante 3 años, para prevenir la malaria en el Pacífico y en el norte de África, mostrando sus propiedades farmacológicas y su utilidad en mejorar pacientes con artritis y lupus. Page, consciente de ello, lo utilizó en 18 pacientes con lesiones cutáneas de lupus con éxito, dando a conocer esta información por su publicación en *Lancet* en 1951¹.

Correspondencia: Dra. M. Jiménez Palop.
Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: mercedes@donpp.com

Manuscrito recibido el 29-6-2005 y aceptado el 4-10-2005.

Posteriormente se buscaron fórmulas más tolerables que la quinina. En 1943 se inició la utilización de la cloroquina (CQ) y en 1955 de la hidroxicloroquina (HCQ). Al popularizarse el uso de estos fármacos, también se hizo patente su toxicidad, decayendo su utilización hasta los años ochenta. Otras formulaciones se suspendieron por toxicidad, motivos económicos o por desacreditación de las asociaciones, como en el caso de Triquin^{2,3}.

Farmacología

Aunque en la actualidad hay 3 AP, en España sólo se cuenta con la CQ y la HCQ. La quinacrina se conoce con diferentes nombres: atabrine, mepacrine y acríquina, y puede conseguirse como medicación extranjera. Se utiliza sobre todo en combinación con la HCQ y es efectiva en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico (LES) refractarias al tratamiento con otros AP^{3,4}. La CQ y la HCQ químicamente son 4-aminoquinoleínas, y sólo se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por un hidroxilo (fig. 1). Esta formulación no resta eficacia y confiere menos toxicidad a la HCQ, aunque sólo un estudio abierto compara eficacia y seguridad entre ambos, y atribuye a la HCQ entre la mitad y dos tercios de eficacia y la mitad de toxicidad que la CQ⁵.

Los 2 fármacos muestran similares características farmacocinéticas, aunque pueden haber muchas variaciones interpersonales. Son hidrosolubles y muy bien ab-

sorbidos por el tracto gastrointestinal. Se unen a proteínas plasmáticas y elementos celulares, sobre todo plaquetas, monocitos y linfocitos. Alcanzan el máximo pico en sangre a las 8 h y el nivel de estabilidad a las 4-24 semanas⁶. Aunque clásicamente los estudios no han relacionado los valores sanguíneos con la actividad pero sí con la toxicidad gastrointestinal, los ensayos actuales con más número de pacientes y mejor metodología muestran una cierta relación individual según la transformación de los metabolitos de la HCQ, tanto para su eficacia como su toxicidad. Si la HCQ se metaboliza antes a DHCQ, habrá más eficacia y menos toxicidad gastrointestinal y si lo hace más a BDCQ puede haber más toxicidad ocular. Estas diferencias están motivando la investigación y síntesis de los metabolitos farmacológicamente ideales⁷. El 15% del AP se metaboliza en el hígado, con una eliminación enterohepática < 10%. La excreción renal es del 50-70%, y puede disminuir el aclaramiento de creatinina en un 10%, lo que debe tenerse en cuenta en las situaciones de insuficiencia renal crónica⁸. La característica más importante de estos compuestos es su depósito en los tejidos, desde donde ejercen su acción tanto tóxica como terapéutica. Se acumulan en los tejidos en forma de vesículas y pueden permanecer en ellos hasta 5 años⁹. Su distribución varía dependiendo del tejido. Es menor en grasa, cerebro y hueso. Su concentración es intermedia en hígado, bazo, pulmón, riñón y médula ósea. La máxima concentración se observa en los tejidos ricos en melanina, como la piel y la retina. Actúa como reservorio en estos últimos tejidos, lo que condiciona sus importantes efectos beneficiosos en la piel y tóxicos en la retina⁶. Los AP disminuyen la biodisponibilidad del metotrexato (MTX)¹⁰ y el tabaco acelera su metabolismo. Por ello son menos eficaces en pacientes fumadores¹¹.

Mecanismo básico de acción e inmunomodulación

Los AP son bases débiles que se difunden bien a través de las membranas celulares desde el pH neutro del plasma al no encontrarse ionizados. Cuando entran dentro de las vesículas celulares ácidas (lisosomas o endosomas), se cargan con 2 hidrogeniones (protonación) y aumentan el pH de la vesícula, con lo que se estabiliza la membrana, y se evita el libre trasiego de moléculas y, por tanto, inhiben múltiples funciones celulares, como el procesamiento antigénico¹². Esta acción, denominada lisosomotropa, es básica en el mecanismo de acción de estos fármacos así como en el desarrollo de toxicidad.

Fox^{13,14} ha diseñado una teoría por la que los AP ejercen su acción inmunomoduladora sin producir inmunosupresión. En condiciones normales, el péptido antigénico es transportado al interior del macrófago y es procesado en las vesículas intracitoplásmicas, uniéndose

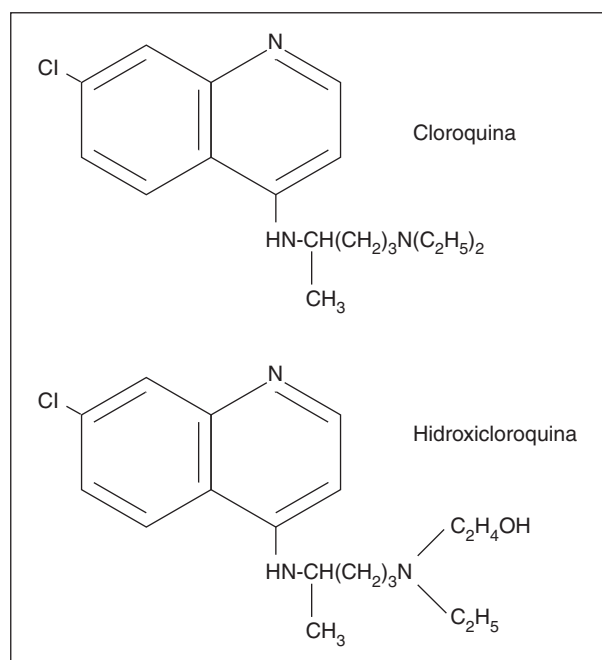


Figura 1. Estructura química de las 4-aminoquinoleínas.

a las cadenas α y β de los antígenos HLA de clase II. Una vez procesada esta unión, el complejo es externalizado a la superficie celular donde contacta con el linfocito T CD4⁺ dando lugar a la respuesta inmunitaria con liberación de interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Cuando el AP difunde al interior de las vesículas, aumenta el pH e imposibilita la reacción de unión del péptido antigénico con las cadenas α y β de los antígenos HLA de clase II, lo que impide su exposición en la superficie celular y, por tanto, frenando la respuesta inmunitaria. Este proceso sólo ocurre para los autoantígenos pues de otra manera no preservaría la respuesta inmunitaria defensiva, que es una de las características más importantes de estos compuestos. Ello se debe a que los autoantígenos son péptidos de baja afinidad. Normalmente, los péptidos compiten dentro del CPL (*compartment for peptide loading*) con las cadenas li para unirse a las α y β . En condiciones normales lo consiguen, pero cuando el pH de la vesícula se ha elevado y no están en condiciones óptimas, los autoantígenos no pueden realizar esta unión y queda anulada la respuesta inmunitaria. Sin embargo, los péptidos exógenos son de alta afinidad y sí logran unirse y desencadenar su respuesta defensiva, quedando intacta la respuesta inmunitaria^{13,14}.

Están descritos otros múltiples mecanismos de acción inmunológica cuya causa no se encuentra bien caracterizada (tabla 1); los AP inhiben la producción de citocinas, IL-1,2, IL6 y TNF. Inhiben la producción de anticuerpos, la activación y proliferación de linfocitos T citotóxicos y la formación de inmunocomplejos. Regulan la apoptosis y disminuyen la actividad de las células NK¹⁵. Desde el punto de vista antiinflamatorio, inhiben la acción de la fosfolipasa A2 y, en consecuencia, las prostaglandinas y leucotrienos, con disminución de la producción de tromboxano A2. También tienen acción antioxidante por inhibición de la superóxido dismutasa y disminuyen los reactantes de fase aguda por inhibición de su síntesis en el hígado¹⁶.

TABLA 1. Mecanismos de acción de los antipalúdicos

Bloqueo del procesamiento y presentación del antígeno
Inhiben la liberación de citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α
Pueden disminuir la formación de anticuerpos
Inhiben la actividad de linfocitos T citotóxicos
Disminuyen la actividad de las células NK
Inhiben la formación y disuelven inmunocomplejos circulantes
Regulación de la apoptosis
Inhiben la actividad de la fosfolipasa A2: \downarrow PG y LT
Actividad antioxidante: bloquean los radicales superóxido
Disminución de los reactantes de fase aguda

Acción dermoprotectora

Se desconoce el mecanismo exacto por el que los AP previenen las reacciones solares, pero por la especial afinidad de las 4-aminoquinoleinas a la melanina tiene un importante papel en la curación de las lesiones cutáneas. La eficacia de los AP en las lesiones cutáneas del lupus se acerca al 90%. Además, se ha mostrado útil en otras enfermedades dermatológicas como la porfiria cutánea *tarda*, el eritema polimorfo fotolumínico¹⁷ y otras dermatosis. Los mecanismos probablemente sean 2: su acción antiinflamatoria-inmunorreguladora y su acción fotoprotectora local.

La CQ bloquea la reacción inflamatoria cutánea que puede desencadenar la luz solar al frenar la respuesta antigénica que la exposición solar de los queratinocitos induce por peroxidación, apoptosis y exposición del ADN, evitando la reacción que sigue a la exposición del antígeno. Se ha demostrado que la acumulación de CQ en la piel disminuye los infiltrados mononucleares en el eritema solar y éste es menor en las personas sanas tratadas con CQ¹⁸.

Acción fotoprotectora

Se sabe que los AP actúan como pantalla contra ciertas longitudes de onda solares, disminuyendo su efecto nocivo en las pieles sensibles. Los queratinocitos tienen una respuesta natural ante el estímulo de los rayos UVB, induciendo la activación transcripcional del gen *c-jun*, a través del estímulo de la luciferasa, que tiene un efecto fotoprotector. Los AP situados en los queratinocitos son capaces de potenciar hasta en un 45% esta reacción, favoreciendo la acción fotoprotectora¹⁹.

Acción hipolipemiante

Otra importante acción de los AP que se ha revelado de gran interés es su capacidad de disminuir los valores de lípidos en sangre. En animales de experimentación se observó que la CQ disminuye los valores de colesterol y ácidos biliares en suero entre un 10 y un 20%²⁰. El mecanismo de acción es el efecto de atrapamiento intralisosómico, que disminuye la proteólisis de los receptores de membrana en los fibroblastos para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL), con lo que aumenta su actividad²¹. También inhiben la hidrólisis de los ésteres de colesterol internalizado en los lisosomas y disminuyen la síntesis hepática del colesterol^{22,23}.

Las primeras comunicaciones de estas observaciones clínicas se produjeron en los años ochenta en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con AP²⁴. Wallace et al²⁵ en 1990 publicaron el primer estudio prospec-

TABLA 2. Estudios clínicos acerca del efecto hipolipemiente de los antipalúdicos

Referencia	Enfermedad	Estudio	Efecto lipídico
Wallace et al, 1990 ²⁵	LES	Prospectivo	↓ CT, TG, cLDL
Hodis et al, 1993 ²⁷	LES	Transversal	↓ TG, cVLDL
Petri et al, 1994 ²⁸	LES	Longitudinal	↓ CT
Kavanaugh et al, 1997 ²⁹	LES	Prospectivo, doble ciego, controlado	↓ CT
Munro et al, 1997 ³⁰	AR	Aleatorizado, controlado	↓ CT, TG ↑ cHDL
Rahman et al, 1999 ³¹	LES	Retrospectivo	↓ CT
Tam et al, 2000 ²⁶	LES	Transversal	Sin efecto
Tam et al, 2000 ³²	LES	Transversal	↓ CT, cVLDL/cLDL
Borba y Bonfá, 2001 ³³	LES	Prospectivo, controlado	↓ TG, cVLDL ↑ cHDL

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; cVLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos; LES: lupus eritematoso sistémico.

tivo que analizaba diferentes grupos con y sin corticoides, y mostraron un descenso significativo en todos los grupos tratados con HCQ, de forma independiente a la utilización de corticoides. Posteriormente, otros estudios realizados con diferente metodología han confirmado el efecto hipolipemiente de los AP (tabla 2). Sólo un estudio, realizado en pacientes chinos con LES, no muestra este efecto de forma significativa²⁶.

Acción hipoglucemiente

A mediados de los años ochenta se observó que la quinidina disminuía los valores de glucemia, tanto en individuos sanos como en enfermos de malaria³⁴. Se produce un aumento de los valores de insulina en sangre por una disminución de la degradación de la insulina en el aparato de Golgi y aumento de los receptores periféricos para la insulina, así se incrementa su actividad. El mecanismo es la inhibición de la proteólisis en los lisosomas. Este efecto es de interés en la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en la que disminuye un 30% las necesidades de insulina³⁵. Petri³⁶, en su cohorte de LES de Baltimore, observó que los pacientes que tomaban HCQ tenían una disminución de la glucemia de un 5%, lo que alcanzaba significación estadística. Están descritos casos de hipoglucemia como efecto secundario de la HCQ en pacientes con diabetes mellitus tipo 2³⁷.

Acción antitrombótica

Desde los años setenta se conoce el efecto antitrombótico de los AP e incluso se han usado como profilaxis posquirúrgica de la enfermedad tromboembólica (ETE).

El mayor estudio lo realizó un cirujano ortopédico inglés, Sir John Charnley, que observó una incidencia del tromboembolismo pulmonar posquirúrgico de un 10% en los individuos no tratados, frente a un 1% en los tratados con AP (comparación histórica). Por motivos éticos no quiso realizar estudios controlados con placebo³⁸. Hay 9 estudios publicados acerca del uso de AP en la profilaxis posquirúrgica de la ETE, con diferente metodología, y todos salvo 3 muestran efecto antitrombótico³⁸⁻⁴⁶ (tabla 3).

Los mecanismos de la acción antitrombótica atribuidos a los AP son la inhibición de la agregación plaquetaria de forma dependiente de la dosis *in vitro* producida por ADP, colágeno y rostocetina⁴⁷, la inhibición de la producción de tromboxano A2 por inactivación de la fosfolipasa A2 y de las prostaglandinas en las membranas plaquetarias⁴⁸, la inhibición de la agregación intravascular de los eritrocitos en pilas de monedas⁴⁹ y la disminución del tiempo de formación y el tamaño del trombo inducido en ratones por anticuerpos IgG antifosfolípido, y este efecto es dependiente de la dosis⁵⁰.

Efecto antitrombótico de la hidroxicloquina en el lupus y el síndrome antifosfolípido

Wallace⁵¹, en 1987, fue el primero que destacó el posible papel antitrombótico de los AP en el LES, al evidenciar, en un estudio observacional de 92 pacientes con LES, la aparición de fenómenos tromboembólicos en un 12% de los pacientes, y este fenómeno presentaba una relación inversa con la utilización de HCQ. En 1993 se observó que en 96 pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipina positivos, el 11% de los que tomaban HCQ presentaba episodios tromboembólicos, frente al 20% de los que no la tomaban⁵². Petri et al⁵³,

TABLA 3. Estudios clínicos acerca de la acción antitrombótica de los antipalúdicos

Referencia	Dosis HCQ	Número de pacientes	Estudio	Resultado
Loudon, 1998 ³⁸	600-120 mg	2.553	No controlado	↓ significativa TEP
Carter et al, 1971 ³⁹	600 mg	617	Aleatorizado, controlado	↓ significativa ETE
Carter y Eban, 1974 ⁴⁰	600 mg	204	Prospectivo, controlado	↓ significativa ETE
Pilcher, 1975 ⁴¹	600 mg	108	Aleatorizado, controlado, placebo	↓ no significativa ETE
Hansen et al, 1976 ⁴²	600 mg	153	Doble ciego, controlado, placebo	↓ significativa ETE
Chrisman et al, 1976 ⁴³	600 mg	100	Aleatorizado, doble ciego	↓ significativa ETE
Cooke et al, 1977 ⁴⁴	1.000 mg	50	Aleatorizado, doble ciego, controlado, placebo	Sin efecto
Wu et al, 1977 ⁴⁵	600 mg	134	Doble ciego, controlado, placebo	↓ significativa ETE
Johansson et al, 1981 ⁴⁶	800 mg	35	Prospectivo, controlado	↓ no significativa ETE

ETE: enfermedad tromboembólica; TEP: tromboembolismo pulmonar.

en la cohorte de Baltimore, observaron que el uso de HCQ en los pacientes con LES reducía la probabilidad de episodios tromboembólicos. McCarthy⁵⁴, en 2000, comunicó que en 242 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) el tratamiento con HCQ más ácido acetilsalicílico reducía los episodios tromboembólicos, la sintomatología y los títulos de anticuerpos antifosfolípidos.

Hay datos clínicos y analíticos que apoyan la hipótesis del efecto antitrombótico e inmunomodulador de la HCQ en el SAF. Hay autores que proponen su uso profiláctico antes de la aparición de episodios trombóticos en el SAF, tanto primario como secundario^{55,56}.

Evidencia de la eficacia de los antipalúdicos en el lupus eritematoso sistémico

Aunque hay datos acerca de la eficacia de los AP en el LES y en la AR desde el siglo XIX, es a partir de su síntesis en los años cincuenta cuando aparecen las primeras publicaciones acerca de su eficacia en el lupus cutáneo⁵⁷. El dato más importante fue la recurrencia del 80% de las lesiones cutáneas al suspender los AP comunicado por Christiansen et al en 1956⁵⁸. Comunicaciones posteriores pusieron de manifiesto la mejoría de las manifestaciones sistémicas leves (articulares, fiebre, astenia) y la recurrencia de los brotes entre 1 y 3 meses después de suspender los AP, mostrando también un efecto ahorrador de corticoesteroides^{59,60}. En todos estos estudios se utilizaron altas dosis de AP, lo que puso de manifiesto su toxicidad, y su uso disminuyó durante los años setenta y ochenta.

Un renovado interés por estos fármacos, así como un diseño más adecuado de los estudios clínicos, aportaron durante los años noventa la evidencia definitiva del efecto beneficioso de los AP en el LES (tabla 4). El

primer estudio controlado aunque retrospectivo fue publicado por Rudnicki et al⁶¹ en 1975, que observaron que al suspender los AP aumentaban los brotes y las necesidades de corticosteroides. El estudio de mayor interés lo realizó el Grupo Canadiense de Estudio de la HCQ⁶². Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado controlado en 47 pacientes con LES estable. A 22 se le suspendió la HCQ y 25 siguieron con ella. A los 6 meses, 16 pacientes del grupo placebo experimentaron brotes de la enfermedad frente a 9 pacientes en el grupo activo, lo que significaba una frecuencia 2,5 veces superior de brotes en el grupo placebo y una frecuencia 6,1 superior de brotes graves. Este estudio se extendió a 3 años para ver si la HCQ también protegía de la gravedad de los brotes y, aunque no se alcanzó significación estadística, se objetivó una tendencia hacia la menor gravedad y el distanciamiento de los brotes⁶³. Posteriormente, William et al⁶⁴ examinaron el efecto de la HCQ en la artritis lúpica y sólo se observó mejoría significativa en el control del dolor. Finalmente, Meinao et al⁶⁵, en 1996, evidenciaron la eficacia de la HCQ en la prevención de brotes, en el ahorro de corticoides y en la disminución del índice de la actividad de la enfermedad al momento del estudio (SLEDAI).

Otros estudios de interés para valorar la eficacia de la HCQ en el lupus son los observacionales. Morand et al⁶⁶ verifican la supervivencia del fármaco en una cohorte de LES frente a la AR, mostrando una permanencia de uso en los primeros del 54 frente al 24% en AR a los 2 años. En la cohorte de Baltimore, Petri⁶⁷ observó en 384 pacientes con LES, el 32% tratados con HCQ, que el 80% de los pacientes la mantenían a los 6 años y presentaban menos afectación renal, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los que no tomaban HCQ. Este hecho ha llevado a postular a algunos autores el posible efecto preventivo de afectación de órganos mayores con la HCQ. El estudio de Molad

TABLA 4. Estudios controlados con antipalúdicos en el lupus eritematoso sistémico (LES)

Referencia	Estudio	Diseño	Resultado
Rudnicki et al, 1975 ⁶¹	Retrospectivo, controlado	165 LES: 43 stop AP toxicidad, ajuste años + AP/-AP	Años sin AP: ↑ recurrencias, ↑ dosis CE
The Canadian Hydroxychloroquine Study Group, 1991 ⁶²	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo	47 LES estables suspensión, HCQ, 22 placebo/25 HCQ	Placebo: ↑ brotes, ↓ tiempo, RR brote: 2,5
Tsakonas et al, 1998 ⁶³	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prolongado a 3 años	Tiempo aparición brote grave, tipo brote	Tiempo: 41,5/29,4 meses, HCQ/placebo, RR brote grave HCQ/placebo
Williams et al, 1994 ⁶⁴	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	71 LES comparan HCQ/placebo, 48 semanas	Mejoría evaluación dolor, evaluación sinovitis sin diferencias significativas
Meinao et al, 1996 ⁶⁵	Aleatorizado, doble ciego, controlado placebo	24 LES 12 meses, CQ/placebo, SLEDAI/dosis CE	Grupo placebo ↑ dosis CE, ↑ SLEDAI, RR brote: 4,6

AP: antipalúdico; CE: corticoesteroides; CQ: cloroquina; HCQ: hidroxicloroquina; RR: riesgo relativo; SLEDAI: índice de la actividad de la enfermedad al momento del estudio.

et al⁶⁸ muestra a los 12 meses de seguimiento que los pacientes en tratamiento con HCQ tienen un mejor índice de daño (SLIA-ACR) que los que no la tomaban, por lo que concluyen que tiene un efecto protector. Recientemente, este mismo efecto protector se ha mostrado en una cohorte de 3 grupos étnicos diferentes⁶⁹.

En cuanto a la eficacia de los AP en el lupus cutáneo, hay pocos estudios metodológicamente correctos, quizá por la evidencia empírica a lo largo de los años de su eficacia. En una revisión Cochrane del lupus discoide, de 10 estudios con AP sólo se pudo seleccionar 1 con un nivel B de evidencia⁷⁰, aunque hay gran cantidad de series y comunicaciones que muestran la eficacia de los AP en el lupus cutáneo.

Finalmente, como indicaciones de los AP en el LES a la vista de lo hasta ahora expuesto, se puede concluir (tabla 5) que son eficaces para las lesiones cutáneas del lupus así como para las manifestaciones menos graves y que podría tener un efecto preventivo en el desarrollo de la enfermedad. Sus efectos hipolipemiente, hipoglucemiente y antitrombótico conferirían un papel preventivo de la aterosclerosis a estos fármacos, en una enfermedad, el LES, con una mayor frecuencia de episodios cardiovasculares⁷¹.

Papel de los antipalúdicos en la artritis reumatoide

En los años cincuenta se publicaron los primeros estudios no controlados que mostraban una respuesta favorable de la AR a los AP, extendiéndose su uso en esta enfermedad. Se usaron a dosis elevadas, con un intervalo de 200 a 500 mg para la CQ y de 600 a 800 mg para la HCQ, y se objetivaron los primeros datos de toxicidad. Con el paso del tiempo, las dosis de uso se esta-

TABLA 5. Indicaciones de los antipalúdicos en el lupus

Tratamiento del lupus cutáneo
Tratamiento del LES leve/moderado
Como tratamiento de fondo para prevenir los brotes
Posible prevención de la afectación de órganos mayores
Prevención de la morbilidad por aterosclerosis
Tratamiento del SAF asociado a LES

LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico.

bilizaron en 250 mg para la CQ y 400 mg para la HCQ^{72,73}.

En los años sesenta aparecieron los primeros estudios controlados que evidenciaban la eficacia de los AP en la AR. Sin embargo, todos ellos carecen del suficiente rigor metodológico para ser aceptados con buen nivel de evidencia.

En el año 2000, una Revisión Cochrane acerca de los AP en la AR⁷⁴ sólo pudo seleccionar 4 ensayos de 20 publicaciones que cumplieran un nivel de evidencia A o B, para evaluar la eficacia y toxicidad de los AP en la AR⁷⁵⁻⁷⁸. Esta revisión incluyó 300 pacientes que recibieron HCQ y 292 que recibieron placebo. Utilizó para su evaluación las medidas recomendadas por OMERACT para la AR a 6 meses de tratamiento. Los revisores concluyeron que la HCQ parecía ser eficaz para el tratamiento de la AR, que su efecto global era moderado, pero que su bajo perfil de toxicidad debería tenerse en cuenta al tratar pacientes con AR. En un metaanálisis de eficacia-toxicidad de fármacos antirreumáticos de segunda línea en la AR, Felson et al⁷⁹ concluyeron que los AP junto con el MTX eran los que mejor perfil de eficacia-toxicidad mostraban.

Antipalúdicos en terapia combinada para la artritis reumatoide

La terapia combinada en la AR surge ante la necesidad de mejorar la respuesta a los fármacos existentes, incapaces de controlar algunas AR. Su asociación parte de intentar sumar diferentes mecanismos de acción sin añadir toxicidad. Los primeros estudios no controlados asociaron HCQ, azatioprina y ciclofosfamida (CFM), con buena respuesta pero intolerable toxicidad⁸⁰, por lo que se cambió la CFM por el MTX, con mejor tolerancia, aunque todos estos estudios fueron no controlados⁸¹⁻⁸⁴. Los estudios controlados de diferentes combinaciones de fármacos de segunda línea pusieron de manifiesto que las combinaciones de HCQ más sales de oro^{85,86} y de HCQ más D-penicilamina⁸⁷⁻⁸⁹ no aportaban ventajas clínicas, y sí añadían toxicidad. La combinación de HCQ más salazopirina (SSZ) no pareció obtener ventajas⁹⁰. La primera combinación que evidenció ventajas fue la de HCQ con MTX⁹¹, que mostró un menor perfil de toxicidad, especialmente hepática, que se atribuyó a la disminución de la biodisponibilidad que la HCQ provoca en el MTX. La HCQ enlentece el metabolismo hepático del MTX, al disminuir los valores plasmáticos y prolongarlos en el tiempo⁹². Esta combinación dio lugar a los ensayos que posteriormente han mostrado la mejor relación de eficacia-toxicidad en la asociación HCQ + MTX + SSZ, que además demuestra control funcional y retraso de las lesiones radiológicas⁹³⁻⁹⁶. Ésta es la combinación actual más aceptada en el tratamiento de la AR de inicio con insuficiente respuesta a un solo fármaco.

Antipalúdicos en otras enfermedades reumáticas

Los AP se han utilizado en más de 30 enfermedades no infecciosas, excluyendo la AR y el lupus, probablemente estén relacionados con su sugerente mecanismo de acción, hallazgos observacionales e intrigantes hipótesis⁹⁷. Se han mostrado útiles en algunas condiciones, especialmente en enfermedades cutáneas como la porfiria cutánea *tarda* y el eritema polimorfo, y son de especial interés en reumatología con demostrada utilidad clínica en la sarcoidosis cutánea y en las manifestaciones dérmicas de la dermatomiositis⁹⁷. Hay otras muchas enfermedades en que la evidencia de su utilidad produce resultados más conflictivos (tabla 6).

Fox⁹⁸ en 1988 evaluó 200 mg de HCQ en 10 pacientes con síndrome de Sjögren primario comparado con 6 controles de la misma enfermedad, y encontró mejoría en parámetros analíticos (disminución de inmunoglobulinas, factor reumatoide [FR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]) y mejoría clínica, y lo volvió a confirmar posteriormente en un estudio retrospectivo⁹⁹.

TABLA 6. Antipalúdicos en otras enfermedades reumáticas

<i>Evidencia demostrada</i>
Manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis
Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis
<i>Estudios no concluyentes: indicaciones seleccionadas</i>
Síndrome de Sjögren
Reumatismo palindrómico
Artritis psoriásica
Artritis idiopática juvenil
<i>Estudios deficitarios: indicaciones potenciales</i>
Osteoartritis erosiva
Enfermedad por depósito de PPCD

PPCD: pirofosfato cálcico dihidratado.

Sin embargo, otro estudio controlado a 2 años, realizado en Europa, sólo confirmó los resultados para los datos analíticos pero sin encontrar cambios clínicos¹⁰⁰. De interés especial supone el inicio precoz del tratamiento con AP en el reumatismo palindrómico. Aunque los estudios son retrospectivos, incluyen un número importante de pacientes con buena respuesta y retraso en la evolución a AR y otras conectivopatías^{101,102}.

En la artritis psoriásica, los estudios son abiertos y sí han mostrado eficacia clínica, pero el riesgo de exacerbaciones graves de psoriasis con eritrodermia limitó su uso¹⁵. Otros estudios no han confirmado este riesgo¹⁰³.

En la artritis idiopática juvenil (AIJ) se habían utilizado los AP y mostraron eficacia en estudios abiertos. Sin embargo, su alta toxicidad en este grupo de pacientes y la falta de suficiente evidencia frente a placebo sitúa a estos fármacos en un segundo plano para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil¹⁰⁴.

Hay datos acerca de la utilidad de los AP en la osteoartritis erosiva¹⁰⁵ y la enfermedad por cristales de pirofosfato¹⁰⁶ con menor grado de evidencia.

Antipalúdicos y embarazo

Hay cierta polémica acerca de la utilización de los AP en el embarazo. Los AP son fármacos que atraviesan la barrera placentaria, y en estudios animales se depositan en los tejidos pigmentarios como la retina¹⁰⁷. La alarma surgió en los años sesenta cuando una paciente con lupus discóide concibió 4 hijos con malformaciones mientras estaba tomando CQ y 3 hijos normales cuando dejó de tomarla¹⁰⁸. Posteriormente, hay poca evidencia de teratogenicidad de la CQ y ninguna en humanos con HCQ. No obstante, hay una tendencia entre los ginecólogos y algunos reumatólogos a suspender este fármaco.

TABLA 7. Casos publicados acerca de la utilización de antipalúdicos en el embarazo

Referencia	Estudio	Exposición	Teratogenicidad	Actividad LES y pronóstico embarazo
Buchanan et al, 1996 ¹¹⁰	Retrospectivo, comparativo	LES 36 HCQ, 53 sin HCQ	Ninguna	No diferenciadas
Parke y West, 1996 ¹¹¹	Descriptivo	LES 9, HCQ 200 mg	Ninguna	1 brote por suspensión, HCQ 4 término/5 prem
Goupille, 1997 ¹¹²	Revisión	LES/AR 43 CQ 200-500 mg/ 13 HCQ 200-400 mg	Ninguna	SD
Klinger et al, 2001 ¹¹³	Descriptivo	LES/AR, 14 HCQ 317 mg, 7 CQ 332 mg	Ninguna	SD
Levy et al, 2001 ¹¹⁴	Aleatorizado, doble ciego, controlado, placebo	LES, 10 HCQ, 10 placebo y menos CS que el placebo	Ninguna	HCQ: no brote, ↓ SLEPDAI
Costedoat-Chalumeau, et al 2003 ¹¹⁵	Prospectivo, controlado	ETC: HCQ 122, 400/11, 200 mg, 70 sin HCQ	Ninguna	SD
Motta et al, 2005 ¹¹⁶	Observacional	40 enfermedades reumáticas HCQ	Ninguna	SD

HCQ: hidroxycloquina; LES: lupus eritematoso sistémico; SD: sin datos; prem: prematuro; term: término.

maco cuando una paciente se queda embarazada. Hay que considerar la importancia de mantener este fármaco en el LES, ya que el embarazo por sí mismo podría ser un factor de riesgo para exacerbar la enfermedad y la suspensión del fármaco supondría un riesgo añadido. Además, hay que considerar que por la larga permanencia del fármaco en los tejidos, la suspensión de los AP habría que planificarla con 3 meses de antelación al embarazo para evitar una exposición real del embrión. La revisión de los datos actuales sugiere que los AP a dosis profilácticas para la malaria no son teratógenos¹⁰⁹. Las publicaciones acerca del uso de AP en el embarazo de pacientes con LES y AR son limitadas (tabla 7). Los 7 estudios¹¹⁰⁻¹¹⁶ suman un total de 295 embarazos y ninguno muestra teratogenicidad, ni riesgo para el embarazo. De ellos, sólo 3 son controlados^{111,115,116} y sólo 1 con placebo, que incluye 10 casos en los que claramente se muestra beneficio para la paciente sin riesgo para el hijo¹¹⁵. En cuanto a la opinión de los expertos, una encuesta realizada a 78 expertos en lupus y embarazo, puso de manifiesto que el 63% de los especialistas mantenía la HCQ durante el embarazo a veces o siempre¹¹⁷.

Antipalúdicos y efectos adversos

Se han descrito gran variedad de efectos adversos (tabla 8), sin embargo los AP han mostrado un buen perfil de seguridad cuando se han comparado con otros fármacos de segunda línea⁷⁹. Los más frecuentes, gastrointestinales (10%) y cutáneos (3%), son afortunadamente los menos graves y pueden controlarse con disminución de la dosis e incluso evitarse con la instauración paulatina del tratamiento. Hay que vigilar a los pacientes con

TABLA 8. Toxicidad de los antipalúdicos

Gastrointestinal: anorexia, pérdida peso, dolor abdominal, pirosis, náuseas, vómitos (10–20%)

Cutánea: alopecia, cambios pigmentación, sequedad, prurito, exantema: exfoliativo, maculopapular, urticarial, liquenoide (10%)

Sistema nervioso central: convulsiones, insomnio, psicosis, hiperexcitabilidad, confusión mental, tinnitus, vértigo, cefaleas, sordera

Neuromuscular: neuromiopatía, reacción miasténica

Cardíaca: bloqueos, cardiomiopatía restrictiva, insuficiencia cardíaca

Ocular: defectos de acomodación, depósitos corneales, retinopatía

Miscelánea: discrasias sanguíneas, ↓ aclaramiento renal

situación de potencial excitabilidad como trastornos bipolares, epilépticos o en tratamiento con excitantes, pues debido a la acción estimulante de la corteza cerebral, los AP pueden ocasionar brotes sicóticos y convulsiones en este tipo de enfermos⁵⁷. La toxicidad más grave es la que afecta a la retina y a la unión neuromuscular que se describe a continuación. Otros acontecimientos más raros son las discrasias sanguíneas con CQ en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y disminución de la función renal⁶.

Toxicidad ocular

Después del entusiasmo por el uso de los AP en las enfermedades reumáticas de los años cincuenta, aparecie-

TABLA 9. Factores de riesgo de toxicidad ocular y controles oftalmológicos según la Academia Americana de Oftalmología (AAO)

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Dosis	< 6,5 mg/kg/día HCQ, < 3 mg/kg/día CQ	> 6,5 mg /kg/día HCQ, > 3 mg/kg/día CQ
Duración exposición	< 5 años	> 5 años
Hábito	Normal	Obesos
Enfermedad hepática/renal	No	Sí
Retinopatía previa	No	Sí
Edad	< 60 años	> 60 años
Controles oftalmológicos	< 40 años: 1-2 veces en 5 años, 40-60 años: 2-4 veces en 5 años	1 vez al año

CQ: cloroquina; HCQ: hidroxicloroquina.

ron los primeros datos de toxicidad ocular, y la retinopatía por CQ se describió en 1959. Berstein¹¹⁸ en 1983 concluyó, en una revisión, que el 10% de los pacientes con CQ y el 3-4% con HCQ pueden desarrollar retinopatía si no realizan controles oftalmológicos periódicos. Esto dio lugar a un irregular uso de los controles oftalmológicos. La Academia Americana de Oftalmología (AAO) revisó, en el año 2000, la incidencia de toxicidad por CQ y HCQ publicada en la bibliografía médica, y observó que en 1 millón de individuos que estaban usando estos fármacos sólo 20 desarrollaron retinopatía cuando las dosis eran las aconsejadas (6,5 mg/kg/día para la HCQ y 4 mg/kg/día para la CQ) y por un tiempo menor de 5 años, y concluyó que la toxicidad es infrecuente si se cumplen las normas de dosis y tiempo de exposición¹¹⁹. El autor estableció unas recomendaciones para el control de la retinopatía por AP (tabla 9), donde prima la dosis y el tiempo de exposición, así como factores de riesgo, para hacer un uso más racional de los recursos oftalmológicos. Algunos autores continúan recomendando una revisión oftalmológica al menos una vez al año¹²⁰.

Las manifestaciones oculares producidas por los AP son de 3 tipos. La primera en aparecer son los defectos visuales de acomodación, que son reversibles, por lo que es importante su detección precoz. Los depósitos corneales aparecen en un 90% con la CQ y sólo en un 5% con la HCQ, son asintomáticos o producen ciertos halos luminosos, no tienen una relación directa con la toxicidad retiniana, pero cuando son muy abundantes pueden alertar acerca de la necesidad de una vigilancia más estrecha de la retinopatía. Son reversibles al suspender el fármaco. El efecto más grave de los AP es la retinopatía, que puede producir ceguera permanente. Consiste en el cúmulo del fármaco en los tejidos pigmentarios retinianos, que produce defectos visuales periféricos y posteriormente centrales detectables por campimetría. Las lesiones iniciales pueden verse en el fondo de ojo, pero interesa diagnosticarlas precozmente

mediante la campimetría para evitar su progresión. Cuando aparece la imagen de ojo de buey, son irreversibles, progresando a la degeneración del epitelio pigmentario con resultado de ceguera.

La vigilancia según la AAO¹¹⁹ requiere el estudio inicial de la agudeza visual, estudio de la cornea con lámpara de hendidura y fondo de ojo con la pupila dilatada, estudio funcional con campimetría y test de color. Otros estudios electrofisiológicos son optativos para personas con defectos retinianos previos. Se establece el riesgo que viene definido por la dosis, los años de tratamiento, el hábito constitucional, la edad y la función hepatorenal. Asimismo, se establecen los controles según la edad (tabla 9).

Miotoxicidad por antipalúdicos

La acción lisosomotropa de los AP da lugar al cúmulo del fármaco dentro de las vacuolas de la miofibrilla en el músculo estriado, que puede producir 2 cuadros clínicos potencialmente graves: la cardiomiopatía y la neuro-miopatía por AP. El desarrollo de este efecto adverso está relacionado con factores de riesgo como la edad, la dosis, el tiempo de exposición y la función hepatorenal. Histológicamente, es una miopatía vacuolar que en microscopia electrónica objetiva cuerpos mieloides y cuerpos curvilíneos, estos últimos más específicos. Habitualmente, esta toxicidad se asocia más a la CQ que a la HCQ, pero está descrita con ambas¹²¹⁻¹²⁴.

El cuadro clínico más grave es la miocardiopatía, con trastornos de la conducción y bloqueos cardíacos, miocardiopatía restrictiva e hipertrófica. Tiene especial interés la dificultad del diagnóstico diferencial con la miocardiopatía lúpica que a veces retrasa la retirada del fármaco, a lo que usualmente responde¹²². Algunos autores proponen estudios electrocardiográficos previos al inicio del tratamiento para detectar posibles alteraciones de la conducción, en cuyo caso desaconsejan el tratamiento¹²³ y realizar controles electrocardiográficos periódicos¹²⁴.

La miopatía por AP afecta a la musculatura proximal y puede acompañarse de neuropatía periférica. Se manifiesta de forma insidiosa y poco sintomática, con elevación variable de las enzimas musculares. La evidencia histológica de miopatía en pacientes con alteración enzimática es más frecuente que la clínica, con una prevalencia acumulativa de 12%, frente a un 6,7% de la alteración clínica¹²⁴. En el electromiograma hay alteraciones mio-páticas y neuropáticas. La neuromiopatía por AP responde muy bien a la suspensión del fármaco¹²⁵.

Conclusiones

Siendo los AP fármacos muy antiguos en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas, se han mantenido vigentes en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas y articulares del LES. Se han descrito nuevos mecanismos de acción hipolipemiente, hipoglucemiante y antitrombótica, que mejoran su perfil de uso en enfermedades con riesgo arteriosclerótico y tromboembólico, como el LES o el síndrome antifosfolípido. En la AR tienen un papel alternativo y de uso en terapia combinada. Podrían tener un futuro papel en enfermedades como el síndrome de Sjögren, el reumatismo palindrómico y la osteoartritis erosiva. Su perfil de toxicidad sigue siendo muy aceptable, especialmente porque están bien definidas las normas de monitorización.

Finalmente, sería conveniente recordar una frase del Dr. Wallace: "los antipalúdicos tienen 371 años de edad y, como el buen vino, han envejecido bien"¹²⁶.

Agradecimientos

Al Dr. José Luis Andreu (Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro), por su inestimable colaboración en la corrección de este artículo.

Bibliografía

- Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet*. 1951;2:755-8.
- Wallace DJ. The History of antimalarial. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S2-3.
- Wallace DJ. Is there a role for quinacrine (Atabrine) in the new millennium? *Lupus*. 2000;9:81-2.
- Toubi E, Rosner I, Rozenbaum M, Kessel A, Golan TD. The benefit of combining hydroxychloroquine with quinacrine in the treatment of SLE patients. *Lupus*. 2000;9:92-5.
- Scherbel AL, Harrison JW, Atdjan M. Further observations on the use of 4-aminoquinoline compounds in patients with rheumatoid arthritis related diseases. *Cleve Clin Q*. 1958;25:95.
- Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S11-5.
- 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.
- Landewe RB, Vergouwen MS, Goeci The SG, Van Rijthoven AW, Breedveld FC, Dijkman BA. Antimalarial drug induced decrease in creatinine clearance. *J Rheumatol*. 1995;22:34-7.
- Rubin M, Bernstein HN, Zvaifler NJ. Studies on the pharmacology of chloroquine. *Arch Ophthalmol*. 1962;70:474.
- Aponte J, Petrelli M, Von Dawson N. Liver enzyme levels in arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1992;35:126-8.
- 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.
- Pool B, Ohkuma S. Effect of weak bases on the intralysosomal pH in mouse peritoneal macrophages. *J Cell Biol*. 1981;90:665-9.
- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Sem Arthritis Rheum*. 1993;23:82-91.
- Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drugs development. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S4-10.
- Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Brit J Rheumatol*. 1997;36:799-805.
- Bondeson J, Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1 β and tumor necrosis factor α in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmac*. 1998;30:357-66.
- Murphy GM, Hawk JLM, Magnus IA. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Brit J Dermatol*. 1987;116:379-86.
- Wozniacka A, Carter A, McCauliffe DP. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus*. 2000;11:71-81.
- Nguyen TQ, Capra JD, Sontheimer RD. 4-aminoquinoline antimalarials enhance UV-B induced c-jun transcriptional activation. *Lupus*. 1998;7:148-53.
- Lafont H, Chanussor F, Dupuy C, Lechene P, Lairon D, Charbonnier-Augeire M, et al. Influence of acute injection of chloroquine on the biliary secretion of lipids and lysosomal enzyme on rats. *Lipids*. 1984;19:195-201.
- Goldstein JL, Brunschede GY, Brown MS. Inhibition of proteolytic degradation of low density lipoprotein in human fibroblasts by chloroquine, concanavalin A and Triton WR 1339. *J Biol Chem*. 1975;250:7854-62.
- Chen HW, Leonard DA. Chloroquine inhibits cyclization of squalene oxide to lanosterol in mammalian cells. *J Biol Chem*. 1984;259:8156-62.
- Beynen AC, Van der Moolen AJ, Geelen MJH. Inhibition of hepatic cholesterol synthesis by chloroquine. *Lipids*. 1981;16:472-4.
- Svenson KLG, Lithell H, Hällgren R, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment. *Arch Intern Med*. 1987;147:1917-20.
- Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med*. 1990;89:322-6.
- Tam LS, Li EK, Lam CW, Tomlinson B. Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease. *Lupus*. 2000;9:413-6.
- Hodis HN, Quismorio FP, Wickham E, Blankenhorn DH. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993;20:661-5.
- Petri M, Lakata C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994;96:254-9.
- Kavanaugh A, Adams-Huet B, Jain R, Denke M, McFarlin J. Hydroxychloroquine effects on lipoprotein profiles (the HELP trial): a double-blind, randomized, placebo-controlled, pilot study in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 1997;3:3-8.
- Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:374-7.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*. 1999;26:325-30.
- Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27:2142-5.
- Borba EF, Bonfá E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:780-5.
- Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ, Chanthavanich P, Karbwang J, Supanaranond W, et al. Hypoglycemia and antimalarial drugs: quinine and release of insulin. *BMJ*. 1986;292:1319-21.

35. Quattraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, et al. Hydroxychloroquine in decompensated treatment-refractory non-insulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med.* 1990;112:678-81.
36. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore lupus cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S16-22.
37. Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:195-6.
38. Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med.* 1988;85 Suppl 44:57-61.
39. Carter AE, Eban R, Perrett RD. Prevention of post-operative deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *BMJ.* 1971;1:312-4.
40. Carter AE, Eban R. Prevention of postoperative deep venous thrombosis in legs by orally administered hydroxychloroquine sulfate. *BMJ.* 1974;3:94-5.
41. Pilcher DB. Hydroxychloroquine sulfate in prevention of thromboembolic phenomena in surgical patients. *Am Surgeon.* 1975;41:761-6.
42. Hansen EH, Jessing P, Lindewald H, Ostergaard P, Olesen T, Malver EI. Hydroxychloroquine sulphate in prevention of deep venous thrombosis following of the hip, pelvis, or thoracolumbar spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:1089-93.
43. Chrisman DO, Snook GA, Wilson TC, Short JY. Prevention of venous thromboembolism by administration of hydroxychloroquine. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:918-20.
44. Cook ED, Dawson MH, Ibbotson RM, Bowcock SA, Ainsworth ME, Pilcher MF. Failure of orally administered hydroxychloroquine sulphate to prevent venous thromboembolism following elective hip operations. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:496-500.
45. Wu TK, Tsapogas MJ, Jordan FR. Prophylaxis of deep venous thrombosis by hydroxychloroquine sulfate and heparin. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;145:714-8.
46. Johansson E, Forsberg K, Johnsson H. Clinical and experimental evaluation of the thromboprophylactic effect of hydroxychloroquine sulfate after total hip replacement. *Haemostasis.* 1981;10:89-96.
47. Bertrand E, Cloitre B, Ticolat R, Bile RK, Gautier C, Abiyou GO, et al. Antiaggregation action of chloroquine. *Med Trop.* 1990;50:143-6.
48. Nosal R, Jancinova V, Petrikova M. Chloroquine inhibits stimulated platelets at the arachidonic acid pathway. *Thromb Res.* 1995;77:531-42.
49. Madow BP. Use of antimalarial drugs as "desludging" agents in vascular disease processes. *JAMA.* 1960;172:1630-3.
50. Edwards MH, Pierangeli S, Liu XW, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation.* 1997;96:4380-4.
51. Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 1987;30:1435-6.
52. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus.* 1993;2 Suppl 1:S13-5.
53. Petri M, Hochberg, Hellmann D, Goldman D. Incidence and predictors of thrombotic events in SLE: protective role of hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum.* 1992;35 Suppl 9:S54.
54. McCarthy GA. Hydroxychloroquine (HCQ) treatment in antiphospholipid antibody syndrome (APS): time course of clinical improvement and antiphospholipid antibody (aPL) titer changes over 4 years. *Arthritis Rheum.* 2000;43 Suppl 9:S1061.
55. Khamashta MA, Wallace DJ, editors. Antimalarial in rheumatology. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S1-73.
56. Yoon KH. Sufficient evidence to consider hydroxychloroquine as an adjunct therapy in Antiphospholipid Antibody (Hughes) Syndrome. *J Rheumatol.* 2002;29:1574.
57. Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin N Am.* 1994;20:243-63.
58. Christiansen JV, Nielsen JP. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine: results and relapses during a long observation. *Brit J Dermatol.* 1956;68:73-87.
59. Ziff M, Esserman P, McEwen C. Observations on the course and treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1958;1:332-50.
60. Dubois EL, Martel S. Discoid lupus erythematosus; an analysis of its systemic manifestations. *Ann Intern Med.* 1956;44:482-96.
61. Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1975;2:323-30.
62. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med.* 1991;324:150-4.
63. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1998;7:80-5.
64. Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, Willkens 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.
65. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5:237-41.
66. 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.
67. Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future. *Lupus.* 1998;7:65-7.
68. Molad Y, Gorshtein A, Wysesbeek AJ, Guedj D, Majadla R, Weinberger A, et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of Israeli cohort. *Lupus.* 2002;11:356-61.
69. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1473-80.
70. Jessop S, Whitelaw D, Jordaan F. Drugs for lupus erythematosus (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 2.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
71. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2379-80.
72. Davis MJ, Woolf AD. Role of antimalarial in rheumatoid arthritis – the British experience. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S37-40.
73. Khraishi MM, Singh G. The role of anti-malarial in rheumatoid arthritis – the American experience. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S41-4.
74. Suárez-Almanzor MB, Belseck E, Shea B, Holmik J, Wells G, Tugwell P. Drogas antipalúdicas para la artritis reumatoidea. En: *La Cochrane Library plus en español.* Oxford: Update Software; 2000.
75. Blackburn WD, Prupus HM, Silverfield JC, Poiley JE, Caldwell JR, Collins RL, et al. Tenidap in rheumatoid arthritis. A 24-week double-blind comparison with hydroxychloroquine-plus-piroxicam and piroxicam alone. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1447-56.
76. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:1067-71.
77. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol.* 1991;30:451-4.
78. Esdaile JM, Suissa S, Shiroky JB, Lamping D, Tsakonas E, Anderson D, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med.* 1995;98:156-68.
79. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1117-25.
80. Csuka M, Carrera GF, McCarty DJ. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine. A follow-up study. *JAMA.* 1986;255:2315-9.
81. Tialakos NA. Low-dose cytotoxic drug combination therapy in intractable rheumatoid arthritis: two years later. *Arthritis Rheum.* 1986;29:579.
82. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Oian C, Klein JP. Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1636-45.
83. Wilke WS, Clough JD. Therapy for rheumatoid arthritis: combinations of disease-modifying drugs and new paradigms of treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:21-34.
84. Langevitz P, Kaplinsky N, Ehrenfeld M, Pras M. Intractable RA – treatment with combined methotrexate, azathioprine and hydroxychloroquine. *Br J Rheumatol.* 1989;28:271-2.
85. Scott DL, Dawes PT, Tunn E, Fowler PD, Shandforth MF, Fisher J, et al. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1989;28:128-33.
86. Porter DR, Capell HA, Hunter J. Combination therapy in rheumatoid arthritis – no benefit of addition of hydroxychloroquine to patients with a suboptimal response to intramuscular gold therapy. *J Rheumatol.* 1993;20:645-9.
87. Martin M. A combination of D-penicillamine and hydroxychloroquine for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1982;41:208.
88. Bunch TW, O'Duffy JD, Tompkin RB, O'Fallon WM. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:267-76.
89. Gibson T, Emery P, Armstrong RD, Crisp AJ, Panayi GS. Combined D-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis – a comparative study. *Br J Rheumatol.* 1987;26:279-84.

90. Faarvang KL, Egsmose C, Kryger P, Podenphant J, Ingeman-Nielsen M, Hansen TM. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:711-5.
91. Fries JF, Singh G, Lenert L, Furst DE. Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1611-9.
92. Seideman P, Albertioni 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.
93. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckloff S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1999;334:1287-91.
94. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353:1568-73.
95. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz, Ertenli I. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:699-704.
96. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:55-62.
97. 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:S59-64.
98. Fox RI, Chan E, Benton L, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med.* 1988;85:62-7.
99. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S31-6.
100. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, Bijsterveld OP, Van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:360-4.
101. González-López L, Gámez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suárez-Almazor 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.
102. Youssef W, Yan A, Russell AS. Palindromic rheumatism: a response to chloroquine. *J Rheumatol.* 1999;18:35-7.
103. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:1724-6.
104. Athreya BH, Cassidy JT. Current status of the medical treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1991;17:871-89.
105. Bryant LR, Des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1527-31.
106. Rothschild B, Yakubov LE. Prospective 6-month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of CPDD. *Compr Ther.* 1997;23:327-31.
107. Ullberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye. *Nature.* 1970;227:1257-8.
108. Hart CN, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1964;80:407-12.
109. Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety.* 1996;14:131-45.
110. 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.
111. Parke AL, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE. *J Rheumatol.* 1996;23:1715-8.
112. Goupille P. Grosseesse et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum. (Suppl Pédagogique).* 1997;64:174SP-82SP.
113. 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.
114. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10:401-4.
115. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong Du LT, Sebough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3207-11.
116. Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol.* 2005;25:86-9.
117. Al-Herz A, Schulzer M, Esdaile JM. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol.* 2002;29:700-6.
118. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med.* 1983;75:25-34.
119. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109:1377-82.
120. Araiza-Casillas R, Cárdenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus.* 2004;13:119-24.
121. Nord EJ, Shan PK, Rinaldi RZ, Wisman MH. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:336-51.
122. Baguet J-P, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart.* 1999;81:221-3.
123. Cervera A, Espinosa G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:301.
124. Casado E, Larrosa M, Gratacós J, Martínez JM, Ojanguren I, Sanjuán A, et al. Antimalarial myopathy: more frequent than we thought? A longitudinal study with 119 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:S612.
125. Avina-Zubieta JA, Johnson ES, Suárez-Almazor ME, Russell AS. Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials. Report of three cases and review of the literature. *Br J Rheumatol.* 1995;34:166-70.
126. Wallace DJ. Antimalarials-the "real" advance in lupus. *Lupus.* 2001;10:385-87.