

Antimaláricos como drogas inductoras de remisión en la artritis reumatoidea

José Félix Restrepo Suárez¹, Renato Guzmán Moreno², Antonio Iglesias Gamarra³

Resumen

En este artículo hacemos una revisión extensa y actualizada sobre los aspectos mas importantes de la cloroquina y de la hidroxiclороquina como medicamentos inductores de remisión en la artritis reumatoide. Se analizan los efectos secundarios de estos medicamentos y se comentan sus beneficios como monoterapia así como su utilización en terapia combinada.

Summary

In this paper we make a current and extensive revision about the most important aspect of chloroquine and hidoxichloroquine as disease modifying antirheumatic drug in rheumatoid arthritis. The side effects of this drugs are analyzed and its benefits as monotherapy as well as its use as combination therapy are commented.

La Cloroquina, fue utilizada inicialmente durante la segunda guerra mundial para combatir la malaria, desde entonces esta y los compuestos relacionados se conocen como antimaláricos. La Cloroquina (CQ) y la Hidroxiclороquina (HCQ) son 4 aminoquinolonas que se utilizan en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, especialmente en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico,

desde principios de los años cincuentas; son los únicos antimaláricos que se utilizan en la práctica clínica diaria. Difieren entre ellas solo por la sustitución de un grupo hidroxietil por un etil en el aminonitrógeno terciario de la cadena lateral de la Cloroquina. La hidroxiclороquina es la más prescrita en los Estados Unidos; en nuestro medio se utiliza más la Cloroquina, posiblemente por las limitaciones económicas de nuestro país.

Estas drogas se derivan de la corteza del árbol peruano Cincona o Quina. Los agentes activos, la cinconina y la quinina, fueron aislados por Pelletier y Caventau en 1820¹. Posteriormente se desarrollaron la Cloroquina y la Hidroxiclороquina con el ánimo de minimizar la toxicidad por antimaláricos. En 1959 Hobbs² y asociados reconocieron que el tratamiento con estas drogas por largo inducían toxicidad retiniana, lo que condujo a una disminución importante de su uso.

Farmacocinética

La farmacocinética de ambas se caracteriza por acumulación extensa en los tejidos, con grandes volúmenes de distribución, lo cual las lleva a tener largas vidas medias. Para alcanzar niveles estables en el plasma se necesitan aproximadamente 3 a 4 meses, lo cual puede explicar su acción terapéutica retardada³. Se absorben rápidamente después de la administración oral en aproximadamente en un 74% y el promedio de absorción para una dosis de 200 mgs de HCQ varía de 1.9 a 10 horas⁴. La mayoría de

1. Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
2. Internista – Reumatólogo. Clínica Salud-Coop-Bogotá.
3. Médico Internista-Reumatólogo-Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología-Universidad Nacional de Colombia.

la droga absorbida se excreta en la orina sin cambios, pero una pequeña porción se metaboliza. Aproximadamente 8% puede ser encontrado en la heces. Pequeñas cantidades de CQ pueden encontrarse en el plasma, células rojas y orina incluso 5 años después de la última dosis⁵. Se han propuesto niveles séricos óptimos para HCQ entre 700 y 2100 ng/ml en Artritis Reumatoidea (AR), sin que se haya establecido definitivamente el rango.

Efectos secundarios

La mayor toxicidad de los antimaláricos es la retinopatía, que puede llevar a alterar la agudeza visual y es un evento raro (Figura 1).

Aun así, al compararlo con otras drogas modificadoras de la enfermedad, tienen la menor toxicidad y son los menos costosos para monitorizar. En un meta-análisis de 66 estudios con drogas de segunda línea se demostró que los antimaláricos y el metotrexate fueron los menos tóxicos, y las sales de oro intramuscular las más tóxicas⁶. En 940 pacientes estudiados entre 1985 y 1993 solo se documentó un caso de retinopatía probable/posible, por lo cual

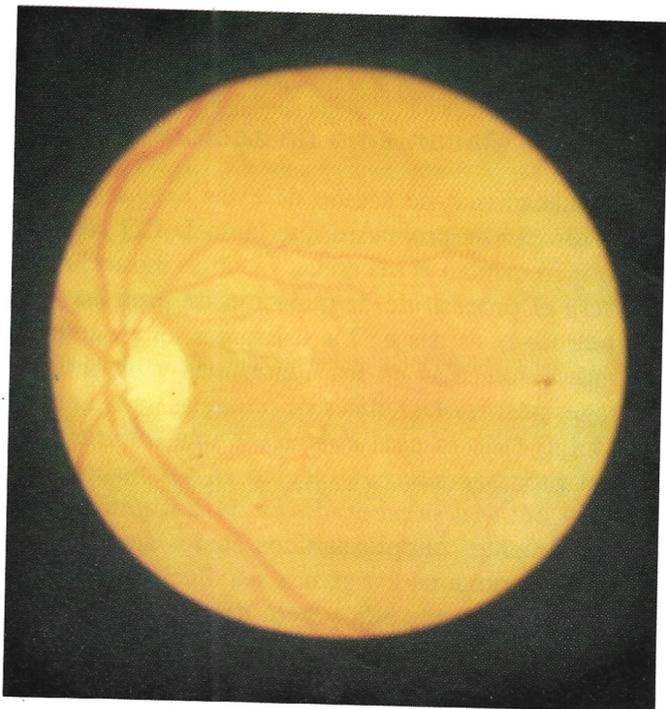


Figura 1. Toxicidad por cloroquina. Maculopatía en ojo de buey.

sugirieron los autores realizar un examen oftalmológico completo al inicio y luego anual o dos veces por año, sin embargo, no hay consenso entre reumatólogos, oftalmólogos generales y oftalmólogos especialistas en retina acerca de cómo debe monitorizarse y diagnosticarse la toxicidad ocular por HCQ⁷. La retinopatía como tal es extremadamente rara a la dosis que se utilizan actualmente estas drogas: 5 mg/Kg/día para la CQ y 6 mgs/Kg/día para la HCQ. El mayor riesgo para la toxicidad ocular parece ser la dosis acumulada mayor de 800 gramos y la edad mayor de 70 años. Una dosis mayor de 6,0-6,5 mg/kg de HCQ, particularmente en pacientes con función hepática y renal anormal, puede incrementar el riesgo de toxicidad retiniana⁸⁻⁹. De modo que los pacientes que estén recibiendo CQ o HCQ se les debe pedir que informen cuanto antes cualquier síntoma visual, particularmente si tienen dificultad de observar rostros o frases completas, fotofobia, disminución de la visión nocturna, o pérdida de la visión periférica. La meta del monitoreo de la HCQ es detectar toxicidad retiniana de manera temprana y que sea eventualmente reversible. Si no hay factores de riesgo, se recomienda un examen oftalmológico del campo visual central cada 6 a 12 meses, ya que este es el sitio inicial de la toxicidad por los antimaláricos. Como método de tamizaje algunos recomiendan la prueba de Amsler o la modificada de Amsler, que puede ser realizada por el médico familiar del paciente. En resumen la evidencia actual sugiere que la retinopatía por hidroxiquina es extremadamente rara si se utilizan los medicamentos a las dosis recomendadas, cuando se presenta usualmente es reversible aunque recientemente se informó de un caso de una mujer de 42 años con lupus, quien recibió hidroxiquina a la dosis de 4 a 8m/kg/día con una dosis acumulada de 657 gramos y desarrollo una maculopatía en ojo de buey. La droga fue descontinuada. Sin embargo, cinco años después de cesar la terapia con la HCQ continuo el deterioro de su agudeza visual y del campo visual¹⁰. Otros efectos secundarios que se han informado con esta medicación¹¹ son los gastrointestinales como indigestión, diarrea, náusea, vómito, pérdida de peso; neuromusculares como convulsiones, dificultad para la acomodación visual, cefalea, insomnio, movimientos involuntarios, lasitud, reacción miasteniforme, confusión mental, nerviosismo o irri-

tabilidad, polineuropatía, sicosis tóxica, disfunción vestibular; discrasia sanguíneas como leucopenia, agranulocitopenia y anemia aplásica; toxicidad cardíaca, especialmente bloqueo cardíaco completo¹², falla cardíaca o miopatía progresiva, al igual que psoriasis pustular¹³. La unión de la cloroquina a la melanina ocasiona una decoloración negro azulosa de la piel, el pelo y las uñas (Figura 2).

Entre un 10-25% de pacientes que reciben antimaláricos a largo plazo desarrollan pigmentación en la cara, paladar duro, cuello, miembros inferiores especialmente en la cara anterior de las piernas y miembros superiores¹⁴. La pigmentación en la piel puede oscurecerse con la exposición a la luz ultravioleta. La pigmentación usualmente resuelve al suspender el tratamiento. Paradójicamente pueden inducir blanqueamiento de los pelos del cuero cabelludo y de la cara.

Cerca de un 3% de pacientes que reciben antimaláricos tienen que discontinuar el tratamiento por reacciones adversas cutáneas¹⁴, las más frecuentemente descritas son: prurito, eritrodermia, alopecia, fotosensibilidad, erupciones liquenoides, otras manifestaciones menos frecuentemente descritas son la anhidrosis, la atrofia cutánea, los cambios ungüales.

La ototoxicidad con sordera y tinitus ha sido informada con cloroquina, pero recientemente se presentó un caso de pérdida de la agudeza visual sensorineural reversible con HCQ en una paciente



Figura 2. Cambios ungüales por cloroquina.

de 34 años después de 5 meses de recibir esta medicación¹⁵. También puede ser una causa de cardiopatía en pacientes que reciben por largo tiempo esta medicación, que en la mayoría de los casos no se sospecha. En estos pacientes en quienes se sospeche cardiomiopatía por antimaláricos debe considerarse la biopsia endomiocárdica con propósito diagnóstico y terapéutico¹⁶.

Antimaláricos y embarazo

Con respecto a su utilización en el embarazo, la FDA (Food and Drug Administration) en USA cataloga la HCQ como del grupo "C", es decir, que el riesgo no puede descartarse, no hay estudios en humanos y los resultados en animales para riesgo fetal han sido positivos para riesgo fetal o carentes de él. Sin embargo, los potenciales beneficios pueden justificar el riesgo potencial de estos. La HCQ atraviesa la placenta y la concentración fetal es 50% con respecto al de la madre. La toxicidad de la droga sobre la madre y el feto es escasa. No hay datos sobre si afecta o no la fertilidad y se contraindica la lactancia ya que se elimina por la leche materna¹⁷. No se han informado efectos fetales adversos en diversos estudios durante el embarazo, aunque la mayoría de ellos se han realizado con exposición de la droga durante el primer trimestre del embarazo¹⁸.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de estas drogas es desconocido. Se ha propuesto que tanto la CQ como la HCQ incrementan el pH en las vacuolas intracelulares y altera el proceso de degradación de proteínas por las hidrolasas ácidas en los lisosomas, el ensamblaje de macromoléculas en los endosomas y las modificaciones post-traslacionales de proteínas en el aparato de Golgi, todo lo cual conduce a una interferencia con el procesamiento antigénico en los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos. Los compartimentos citoplasmáticos ácidos se requieren para que la proteína antigénica sea digerida y se acople con las cadenas alfa y beta del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Como resultado los antimaláricos disminuyen la formación de complejos de proteínas del CMH y los péptidos antigénicos que se requieren para estimular a los

linfocitos T CD 4 + y se produce una disminución en la respuesta inmune contra péptidos autoantigénicos¹⁹. En algunos trabajos se ha documentado la disminución significativa de la IL-10 en pacientes con AR de reciente comienzo tratados con ciclosporina más HCQ²⁰. En un estudio de Karres y cols se demostró el potente efecto antiinflamatorio de la CQ sobre la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , TNF α e IL-6) inducida por endotoxinas, lo cual sugiere que esta medicación puede ser útil no solo en enfermedades con inflamación crónica como la AR, sino también en inflamación inducida por bacterias²¹. También se ha demostrado en estudios *in vitro* la inhibición de la producción de citoquinas como el Interferon- γ , TNF α e IL-6 inducida por fitohemaglutinina y/o lipopolisacáridos en células mononucleares de sangre periférica, al ponerlas en contacto con CQ o HCQ²². Otros han demostrado la inducción de apoptosis en células endoteliales humanas *in vitro*, lo cual podría ser un índice de disminución de la angiogénesis²³. La acción de estos medicamentos se ha estudiado en macrófagos de ratones²⁴ en donde se demuestra su acción inhibitoria sobre la liberación de ácido araquidónico, eicosanoides, factor de necrosis tumoral alfa y de IL-1 β . La acción sobre el ácido araquidónico es mayor por cloroquina y quinacrina y en menor proporción por HCQ. Aquella sobre IL-1 β y factor de necrosis tumoral alfa es mayor por quinacrina y en menor proporción por cloroquina. Pueden disminuir la inflamación en la piel por un efecto fotoprotector atribuible a la absorción de la luz ultravioleta a una modificación de una respuesta anormal de los tejidos a tal radiación²⁵, lo cual podría explicar la mejoría que experimentan los pacientes con Lupus y lesiones cutáneas. Por su mecanismo de acción tan diverso y probablemente diferente a otros medicamentos inductores de remisión, estas drogas pueden complementar otras en la terapia combinada de la AR.

Uso clínico y terapia combinada

Se han utilizado con buena efectividad en diversas enfermedades reumáticas como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), osteoartritis erosiva²⁶, artritis Seronegativas, Artritis Reumatoidea Juvenil, Fascitis Eosinofílica, Dermatomiositis Juvenil, artritis por depósito de cristales de pirofosfato de calcio y Síndro-

me de Sjögren²⁷. En un estudio a 5 años que comparó la eficacia de la hidroxicloroquina, con D-penicilamina, aurotiomato sódico y auranofin, la HCQ resultó efectiva como droga de primera línea y como mantenimiento en pacientes con AR, al igual que las otras²⁸. En algunos estudios²⁹ se ha demostrado que la HCQ es menos tóxica, pero igualmente menos efectiva que la CQ. Por otro lado en un meta-análisis de estudios de placebo y controles se sugirió que la CQ a dosis de 250 mg/día es más efectiva que la HCQ a la dosis de 400 mgs/día³⁰. La dosis diaria de la HCQ pueden afectar los resultados obtenidos, ya que 800 mgs/día de HCQ fue más efectiva que 400 mgs/día, pero no hubo diferencias estadísticamente significativa entre 400 y 200mgs/día, aunque los resultados favorecieron los que recibían mayor cantidad de dosis³¹.

En estudios abiertos se ha demostrado una eficacia de los antimaláricos del 60 al 70%, al igual que una capacidad de inducir remisión completa o mejoría mayor del 75% en 28% de pacientes con AR³². Peña M, evaluó la CQ o HCQ en 76 pacientes con AR por un periodo de dos años. Los parámetros utilizados para evaluar la respuesta fueron la clínica, el factor reumatoideo, la radiología y los efectos colaterales. La respuesta clínica fue buena en 39 (51%), regular en 28 (36%) y nula en 9 (13%). También se observó en el mismo periodo detención de las lesiones radiológicas en 12 pacientes (15%). Los efectos colaterales que se presentaron fueron náuseas, vómitos y diarrea en pocos pacientes³³. Sin embargo, un análisis de ocho estudios aleatorizados y controlados acerca del efecto de la CQ y la HCQ sobre la progresión de las lesiones radiológicas en la AR, demostró que estas dos drogas tienen mínimo efecto, si es que tienen alguno, sobre la progresión de las erosiones o la destrucción articular ocasionada por la AR³⁴.

En la actualidad, la mayoría de pacientes con AR están siendo tratados con varios medicamentos para tratar de inactivar la enfermedad. Casi siempre utilizamos un antiinflamatorio no esteroideo asociado a uno o mas drogas inductoras de remisión (DMARDs, del inglés Disease-Modifying Antirheumatic Drugs). Teniendo en disposición diferentes DMARDs, es importante escoger adecuadamente el tratamiento para cada paciente, conocer su farmacocinética, su

mecanismo de acción, los efectos secundarios, y la posibilidad de que la asociación con otras drogas puedan aumentar la eficacia sin incrementar la toxicidad de ellas. Todos los DMARDs actualmente en uso clínico han demostrado en estudios cortos de 36-48 semanas, aleatorizados y controlados, que son más efectivos que el placebo con respecto al control de la inflamación y mantener o mejorar la capacidad funcional.

Un estudio reciente encontró que el 99% de los reumatólogos en USA utilizan la terapia combinada. Un 24% de todos los pacientes reumáticos están recibiendo terapia combinada. Las combinaciones más frecuentemente utilizadas son metotrexate-hidroxicloroquina, metotrexate-sulfasalazina y metotrexate-hidroxicloroquina-sulfasalazina con un 98%, 84% y 69% respectivamente³⁵. Nosotros estudiamos la forma de tratamiento de la AR que utilizaban los reumatólogos colombianos y encontramos que los DMARDs que utilizan actualmente con más frecuencia son el metotrexate (90%), CQ (51%), HCQ (24%) y sulfasalazina (15%); la combinación más utilizada es la de metotrexate-cloroquina (29%)³⁶. La utilidad de la CQ y la HCQ en AR, asociadas a otros tratamientos en terapia combinada, ha sido comprobada en diversos estudios. La asociación de HCQ con metotrexate se comparó en un estudio de seis meses de duración de 40 pacientes con AR, quienes fueron asignados al azar para recibir HCQ 200 mg/día y placebo (20 pacientes) e HCQ más metotrexate 7,5 mg/semanales (20 pacientes). Se hizo análisis de seis variables clínicas, cinco pruebas de laboratorio y un estudio radiológico. Todas las variables clínicas y dos de laboratorio fueron influenciadas positivamente por la terapia combinada durante los seis meses del estudio. También hubo una menor progresión radiológica en el grupo de terapia combinada, lo cual sugiere que la combinación de la HCQ con el MTX es más potente que la HCQ en el tratamiento de la AR³⁷. No solo es más favorable la combinación de estas dos medicaciones en la inducción de la remisión de la enfermedad reumatoide activa, sino que la HCQ es capaz de mantener como droga única la remisión por largos periodos de tiempo³⁸. En un estudio abierto durante cuarenta semanas, 34 pacientes con Artritis Reumatoide refractaria al tratamiento con metotrexate recibieron ciclosporina A durante las primeras

24 semanas, seguidas con HCQ, durante las restantes 16 semanas. 27/34 respondieron muy bien en cuanto a los diferentes parámetros de actividad de la enfermedad a las 24 semanas y la remisión se mantuvo con la HCQ el resto de las dieciséis semanas del estudio, además disminuyeron considerablemente los efectos adversos ocasionados por la ciclosporina como la hipertricosis, efectos gastrointestinales o hipertensión, sugiriendo que la HCQ sirve para mantener la remisión al tiempo que reduce efectos secundarios en pacientes con AR refractarios al metotrexate y tratados inicialmente con ciclosporina A³⁹. En otro estudio con 88 pacientes se demostró que la asociación de metotrexate con CQ fue más efectiva que el metotrexate con placebo. Todos los parámetros medidos excepto el dolor mostraron mejoría. Los efectos adversos fueron un poco mayores en el grupo de terapia combinada pero no fue significativo este hallazgo⁴⁰. En la mayoría de estudios doble ciego y controlados, los antimaláricos tienen una eficacia clínica igual a las sales de oro o la penicilamina¹¹. La combinación de HCQ, sulfasalazina y metotrexate fue más efectiva que el metotrexate sólo o la combinación de HCQ y sulfasalazina en un estudio controlado y aleatorizado de 2 años en que participaron 102 pacientes⁴¹. Los pacientes que recibieron la triple terapia tuvieron una eficacia de 80% comparada con una del 40% con las del grupo de sulfasalazina-hidroxicloroquina y 38% con los que recibieron metotrexate como única droga. La toxicidad no se incrementó en el grupo de triple terapia y las drogas fueron toleradas igual que el metotrexate solo. En Roma, en un estudio abierto, se analizó la eficacia de la combinación de Hidroxicloroquina, aurotiomalato sódico y metotrexate durante tres años en pacientes con artritis reumatoide temprana. Durante el primer año, las dosis fueron de 400 mg/día para la Hidroxicloroquina, 50 mg/semana de aurotiomalato sódico y 7,5 mg/semana de metotrexate, las cuales fueron reducidas en los dos años siguientes a 200 mg/día, 50 mg cada 4 semanas y 5 mg/día respectivamente. De 21 pacientes (4 hombres y 17 mujeres) que se involucraron en el estudio 12 presentaron excelente respuesta al tratamiento tanto en los parámetros clínicos como en los de laboratorio durante el primer año de terapia, que fue mantenida en los dos años siguientes⁴². La HCQ puede disminuir la toxicidad

ocasionada por los esteroides al disminuir los efectos hiperlipémicos de éstos⁴³. En conclusión los antimaláricos, CQ e HCQ, son drogas que han demostrado ser eficaces en la inducción de remisión de la AR bien sea solas o en combinación con otras DMARDs, con un margen terapéutico seguro. Hay que seleccionar muy bien el paciente, hacerle los controles clínicos, especialmente el examen oftalmológico inicial y el seguimiento con par-clínicos cuando se requiera con el fin de obtener la máxima eficacia de ellos con pocos o ningún efecto secundario indeseable. Hoy por hoy constituyen una buena y segura opción terapéutica en la AR.

Referencias

1. Webster LT. Drugs used in chemotherapy of protozoal infections, malaria. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): *The pharmacologic Basis of Therapeutics*. New York, Pergamon Press 1990; pp 978-998.
2. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959; 2: 478.
3. Tett S, Cutler D, Day RO. Antimalarials in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990; 4: 467-489.
4. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown E. Bioavailability of hydroxychloroquine table in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 771.
5. Rubin M, Bernstein HN, Zvaifler NJ. Studies on the pharmacology cloroquine. *Arch Ophthalmol* 1962; 70: 474.
6. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two meta-analyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449.
7. Mazzuca SA, Yung R, Brandt KD, Yee RD, Katz BP. Current practices for monitoring ocular toxicity related to hidroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 59-63.
8. Bernstein HN. Ocular safety of Hhydroxychloroquine sulfate (Plaquenil). *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 292-296.
9. Mackenzie AH. Dose refinements in long term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarial. *Am J Med* 1983; 75 (Suppl 1 A): 40-45.
10. Wei LC, Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Progression of hidroxichloroquine retinopathy after discontinuation of therapy: case report. *Chang Gung Med J* 2001; 24(5): 329-334.
11. Rynes RI. Antimalarial Drugs. In Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge C (eds). *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia. W B Saunders 1997; 747-758.
12. Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srairi JE, el Hassani S, Fellat R, Benomar M. Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rheum Engl Ed* 1998; 65: 58-62.
13. Vine JE, Hymes SR, Warner NB, Cohen PR. Pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine: a case report and review of the literature. *J Dermatol* 1996; 23: 357-361.
14. Van Beek MJ, Piette W. Antimalarials. *Dermatologic Clinics* 2001; Jan 19(1): 147-60.
15. Seckin U, Ozoran K, Ikinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 203-204.
16. Veinot JP, Mai KT, Zarychanski R. Chloroquine related cardiac toxicity. *J Rheumatol* 1998; 25: 1221-1225.
17. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723-731.
18. Koren G. Antimalarial drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Can Fam Physician* 1999; 45: 2869-2870.
19. Fox RI. Mechanism of action of hydrochloroquine as an antirheumatic drug. *Sem Arthritis Rheum* 1993; 23: 82-91.
20. Ferraccioli G, Falletti E, De Vita S, Di Poi E, Damanto R, Salaffi F. Circulating levels of interleukin 10 and other cytokines in rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A or combination therapy. *J Rheumatol* 1998; 25: 1874-1879.
21. Karres I, Kremer JP, Dietl I, Steckholzer U, Jochum M, Ertel W. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol* 1998; 274: 1058-1064.
22. Van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 1997; 24: 55-60.
23. Potvin F, Petitclerc E, Marceau F, Poubelle PE. Mechanisms of action of antimalarials in inflammation: Induction of apoptosis in human endothelial cells. *J Immunol* 1997; 158: 1872-1879.
24. Bondeson J, Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 357-366.
25. Shaffer B, Cahn MM, Leyy EJ. Absorption of antimalarial drugs in human skin: Spectroscopic and chemical analysis in epidermis and corium. *J Invest Dermatol* 1958; 30: 341.
26. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1527-1531.
27. Fox FI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howel FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med* 1988; 85: 62.
28. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, Williams LA, Camilleri JP, Plant MJ, Coles EC. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 992-1002.
29. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodríguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 582-587.
30. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449.
31. Rynes RI. Antimalarial drugs. In Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia WB Saunders 1993; 731-742.
32. Adams EM, Youcum DE, Bell CL. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75: 321.
33. Peña M. Artritis Reumatoidea .Treinta años de experiencia. *Servi Offset (ed)* 1997; 147-161.

34. Sanders M. A review of controlled clinical trial examining the effects of antimalarial compounds and gold compounds on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 523-529.
35. O'Dell JR. Combination DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a step closer to the goal. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 781-783.
36. Caballero-Uribe CA, Ramírez LA, Restrepo JF. Tratamiento de la artritis reumatoidea en Colombia. *Acta Med Colomb* 1998; 23(Supl 4): 260.
37. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M, Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993; 52: 292-296.
38. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, Willkens RF, Hurd E, Germain BF, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1997; 24: 1896-1902.
39. Kim Wu, Seo YI, Park SH, Lee WK, Lee SK, Paek SI, Cho CS, Song HH, Kim HY. Treatment with cyclosporin switching to hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 514-517.
40. Ferraz MB, Pinheiro GRC, Helfenstein M, et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 231.
41. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-1291.
42. Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Pacor ML, Bambara LM. Combination therapy with hydroxychloroquine, gold sodium thiomalate and metotrexate in early rheumatoid arthritis. An open 3 year study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 505-507.
43. Wallace DJ, Metzger AL, Stetcher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol lowering effect of hydroxychloroquine (Plaquenil) in rheumatoid disease patients: Reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990; 89: 322.