



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Antipalúdicos en dermatología: mecanismo de acción, indicaciones y efectos secundarios

C. Rodríguez-Caruncho* e I. Bielsa Marsol

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Badalona, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 18 de julio de 2012; aceptado el 23 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Antipalúdicos;
Cloroquina;
Hidroxicloroquina;
Lupus eritematoso

KEYWORDS

Antimalarials;
Chloroquine;
Hydroxychloroquine;
Lupus erythematosus

Resumen Los antipalúdicos (AP) son fármacos de uso habitual en dermatología desde la década de los 50. Su mecanismo de acción es complejo, y actualmente se sabe que actúan por diversas vías. En este artículo se revisan las indicaciones de los antimaláricos en dermatología, sus efectos secundarios y algunos efectos menos conocidos, como el antitrombótico o el hipolipidemiante. Se recogen también las recomendaciones más recientes acerca del seguimiento oftalmológico de estos pacientes.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Antimalarials in Dermatology: Mechanism of Action, Indications, and Side Effects

Abstract Antimalarial drugs have been in common use in dermatology since the 1950s. Their mechanism of action is complex, and it is now known that they act through various pathways. We review the indications for antimalarials in dermatology, their adverse effects, and some less well-known effects, such as their antithrombotic and hypolipidemic action. The most recent recommendations concerning ophthalmological screening in patients on antimalarials are also reviewed.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Los antipalúdicos (AP) o antimaláricos son fármacos conocidos desde hace más de 300 años. Las propiedades antipiréticas de la corteza del quino, un árbol originario de América del Sur, ya eran conocidas en el siglo XVII. De este árbol se obtuvo la quinina, el primer AP natural, que protegió de la malaria a los colonos europeos establecidos

en países tropicales. Los efectos beneficiosos de la quinina en pacientes con lupus eritematoso (LE) se conocieron en 1894, gracias al trabajo de Payne, que describió el éxito de este fármaco en el tratamiento del LE discoide¹. En 1930 se fabricó el primer AP de síntesis, la quinacrina (QC). La cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) fueron sintetizados, respectivamente, en 1934 y 1955². El uso de los AP como tratamiento del LE se generalizó a partir de 1951, cuando se publicó el trabajo de Page, en el que se reflejaba la buena respuesta al tratamiento con QC en 18 pacientes afectados de LE³.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: clararodriguez@yahoo.es
(C. Rodríguez-Caruncho).

Los AP utilizados en dermatología son la CQ, la HCQ y la QC. Este último no está comercializado en España, y para disponer de él debe solicitarse como medicación extranjera.

Farmacocinética

La CQ y la HCQ son 4-aminoquinoleínas, que difieren entre ellas por el grupo hidroxilo que presenta la HCQ en una cadena lateral de la molécula. La CQ se sintetiza como un difosfato para su administración oral. El 90-100% se absorbe en el tracto gastrointestinal. Sus concentraciones estables en plasma se alcanzan a las 4-6 semanas, por lo que en la mayor parte de los casos se requiere la administración del fármaco durante al menos este tiempo para obtener una respuesta terapéutica. Se unen en una gran proporción a proteínas plasmáticas y se depositan en los tejidos (hígado, bazo, riñón, pulmón y células sanguíneas)^{4,5}. Tienen especial avidez por las células que contienen melanina de la piel y la retina; aquí su concentración es entre 100 y 200 veces mayor que en plasma. Se eliminan por la orina en un 45-50%. Su vida media es prolongada; dependiendo de la dosis acumulada, esta puede variar de 74 horas a 50 días. Su permanencia en la piel puede prolongarse hasta 6-7 meses tras el cese de la terapia⁶. Ambos fármacos cruzan la placenta y son excretados en pequeñas cantidades en la leche materna⁷.

La QC es una 9-aminocridina. Su farmacocinética es similar a las 4-aminoquinoleínas. También se absorbe rápidamente por vía oral y sus concentraciones estables se logran a las 4 semanas.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción no se conoce por completo, pero se sabe que actúan a través de diversas vías y tienen una acción inmunomoduladora, antiinflamatoria, antiproliferativa y fotoprotectora. Los AP son bases débiles lipofílicas que atraviesan con facilidad las membranas celulares y se acumulan en las vesículas citoplasmáticas ácidas (lisosomas o endosomas), donde quedan atrapados en un estado protonizado⁸. Este mecanismo de acción incluye a los AP dentro del grupo de fármacos llamados lisosomotrópicos⁹. La acumulación de los AP dentro de los lisosomas eleva el pH de los mismos, con la consiguiente interferencia en la unión de los péptidos antigénicos con las moléculas de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad (SMH). De esta manera se evita su presentación a los linfocitos T CD4, con lo que se inhibe la producción de citocinas que participan en el origen de la respuesta inflamatoria^{10,11}. Se ha propuesto un mecanismo por el cual los AP llevan a cabo esta inmunomodulación sin producir inmunosupresión. Este consiste en que la inhibición de la unión con el SMH se da únicamente para los autoantígenos y no para los péptidos exógenos. Los autoantígenos son péptidos de baja afinidad, por lo que cuando aumenta el pH de la vesícula no se unen a las cadenas alfa y beta de las moléculas del SMH. Los péptidos exógenos, en cambio, tienen una alta afinidad, por lo que sí logran unirse y ser presentados a los linfocitos T^{12,13}.

Además, los AP actúan a través de otros mecanismos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antiproliferativos (tabla 1)^{10,14-18}.

Tabla 1 Mecanismos de acción de los antipalúdicos

Inhibición del procesamiento y presentación de los autoantígenos
Inhibición de la liberación de citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF α , interferón γ
Inhibición de la estimulación de los <i>toll-like receptors</i> (TLR) 9 que participan en la respuesta inmune
Disminución de la actividad de las células NK
Inhibición de la actividad de los linfocitos T citotóxicos y CD4+ autorreactivos
Regulación de la apoptosis
Unión al ADN: inhibición competitiva de los anticuerpos anti-ADN
Inhibición de la fosfolipasa A 2: disminución de las prostaglandinas y leucotrienos
Inhibición de la actividad proteasa de los lisosomas
Disminución de los receptores de membrana: disminución de la respuesta a los estímulos mitogénicos
Inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares
Interacción en la síntesis de proteínas
Bloqueo de radicales superóxido

Por último, a estos fármacos se les atribuye una acción fotoprotectora, cuyo mecanismo no se conoce por completo. En primer lugar, es posible que tengan cierta acción como «pantalla», absorbiendo algunas longitudes de ondas solares¹⁷. Por otra parte, los AP inhiben la respuesta inflamatoria que se desencadena tras la exposición solar de los queratinocitos, inducida por la apoptosis y la consiguiente exposición de los antígenos de los mismos¹¹. Además, potenciarían un mecanismo natural de fotoprotección de la epidermis, induciendo la transcripción del gen *c-jun*¹⁹.

Otras acciones de los antipalúdicos

A los AP se les atribuyen además otra serie de acciones, como son la antitrombótica, la hipolipemiente, la hipoglucemiante y el efecto sobre el metabolismo óseo. Cabe señalar que los estudios que se referencian a continuación han sido realizados principalmente en pacientes afectados de LE sistémico (LES), la mayoría de ellos en tratamiento con HCQ.

Acción antitrombótica

El efecto antitrombótico de los AP se atribuye a diversos mecanismos. En primer lugar, se ha observado una reducción de la agregación eritrocitaria²⁰. Por otra parte, los AP inhiben la agregación plaquetaria^{21,22} y podrían reducir la viscosidad sanguínea²³. Los AP impiden también la agregación plaquetaria inducida por los anticuerpos antifosfolípido²⁴ e inhiben la producción de tromboxano A2 a través de la inactivación de la fosfolipasa A2 y de las prostaglandinas en las membranas plaquetarias²⁵. Además, se ha sugerido un posible efecto antiaterosclerótico que podría actuar de forma sinérgica evitando la formación de trombos, aunque el grado de evidencia científica de los estudios realizados es limitado²⁶.

La acción antitrombótica de los AP es conocida desde la década de los 70, cuando se realizaron algunos estudios sobre los efectos de los antimaláricos como prevención de la trombosis en pacientes posquirúrgicos²⁷⁻²⁹. En estos trabajos, no obstante, las dosis de HCQ utilizadas oscilaban entre los 600 y 1.000 mg al día, mucho más elevadas que las empleadas habitualmente en los pacientes con LE.

Desde finales de los 80 se han realizado numerosos estudios para investigar el posible efecto antitrombótico de los AP en pacientes con LES con y sin síndrome antifosfolipídico asociado³⁰⁻³⁸. En general, dichos estudios indican que los AP sí ejercen un efecto en la prevención de los fenómenos trombóticos en los pacientes con LES. No hay suficientes datos para concluir si el efecto antitrombótico es mayor sobre los eventos arteriales o los venosos²⁶.

Efecto hipolipidemiante

Se han realizado varios estudios que han evaluado el efecto de los AP sobre el perfil lipídico³⁹⁻⁴⁷. En todos, exceptuando 2^{43,47}, se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que tomaban AP y los que no los tomaban. Así, se ha observado en los pacientes tratados una reducción de los niveles de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos^{41,42}.

Efecto hipoglucemiante

En los pacientes con LES tratados con AP se ha observado una tendencia a un mejor control de los niveles de glucemia, una disminución de la resistencia a la insulina y unos niveles de hemoglobina A1c más bajos⁴⁸⁻⁵⁰.

Efectos sobre el metabolismo óseo

Dos estudios con pequeñas cohortes de pacientes con LES^{51,52} han investigado el efecto de la HCQ sobre la densidad mineral ósea (DMO). En ambos los pacientes tratados con HCQ tenían una mayor DMO medida en la columna⁵¹ y en la cadera⁵².

Dosificación

Para la mayoría de indicaciones, incluyendo el LE, las dosis habituales de mantenimiento de la CQ y la HCQ son, respectivamente, 250 mg/día y 200 mg/día. Es habitual doblar estas dosis durante los primeros 15-30 días de la administración del fármaco y en caso de brote de lesiones. La QC, que no se utiliza habitualmente en nuestro medio, se emplea a dosis de 100 mg/día.

No obstante, existen fórmulas para calcular la dosis diaria que se puede administrar para reducir el riesgo de retinopatía. Estas dosis se calculan en función del peso ideal del paciente. Algunas de las fórmulas para calcular este peso ideal son las siguientes: para las mujeres (altura en cm - 100) - 15% y para los hombres, (altura en cm - 100) - 10%. Si el peso del paciente es inferior al peso ideal las dosis se ajustan en función del peso real. Las dosis a administrar se calculan de la siguiente manera: 3,5-4 mg × peso ideal en kg en el caso de la CQ y 6-6,5 mg × peso ideal en kg en el caso de la HCQ. Utilizando estas fórmulas la dosis de HCQ

fácilmente excederá los 200 mg/día; en este caso se pueden administrar 400 mg/día los días a la semana que sea necesario. Por ejemplo, para un peso ideal de 40-43 kg se administran 400 mg/día 2 días a la semana y 200 mg/día el resto de días⁵³. En el caso de la CQ, en los pacientes con un peso ideal bajo, la dosis diaria será inferior a 250 mg/día; dado que en nuestro país no se comercializan comprimidos de una dosis inferior a 250 mg, una manera de administrar la dosis correspondiente sería no tomando el medicamento uno o varios días a la semana.

El cálculo de la dosis mediante estas fórmulas es especialmente importante en tratamientos a largo plazo y en pacientes de baja estatura, en los que existe riesgo de sobredosificación al administrar las dosis estándar de AP. Si existe alteración de la función hepática o renal estas dosis deben disminuirse y ajustarse de forma individualizada⁵³.

Indicaciones en dermatología

A efectos prácticos podríamos dividir las indicaciones de los AP en indicaciones como fármacos de primera elección, indicaciones como fármacos de segunda o tercera elección y miscelánea (uso en casos clínicos aislados). No se comentarán las indicaciones de los AP en enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren

Indicaciones como fármacos de primera elección

Lupus eritematoso

El LE es la única enfermedad del ámbito de la dermatología en que los AP tienen la indicación aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Los AP son eficaces para el tratamiento de las lesiones específicas de LE cutáneo (LEC), tanto las del LEC agudo (LECA), como el LEC subagudo (LECS) y el LEC crónico (LECC)⁵⁴⁻⁵⁶. No obstante, por lo que respecta a este último, se ha observado una peor respuesta en las formas hipertróficas y verrucosas, en los casos de lesiones diseminadas y en los asociados a LES^{10,56}. Sí responde bien el LE tímido, incluido dentro de las formas de LECC⁵⁷. Los AP además mejoran algunas manifestaciones sistémicas de los pacientes con LES, como las artralgias, las mialgias y la serositis⁵⁸. También tienen efecto sobre las lesiones no específicas de la enfermedad, como las úlceras orales, la fotosensibilidad y la calcinosis cutis⁵⁹. En los pacientes con LEC es habitual en la práctica clínica llevar a cabo tratamientos intermitentes, administrando el AP durante los meses de mayor exposición solar, en los que son más frecuentes los brotes, y suspendiéndolo en el otoño y el invierno. De la misma manera, el fármaco se suele suspender en aquellos períodos de inactividad de la enfermedad cutánea.

En los casos de LE en los que no hay respuesta al tratamiento antimalárico iniciado se puede probar un cambio de AP (de HCQ a CQ o viceversa). En los pacientes con enfermedad cutánea refractaria puede ser de utilidad la combinación de antimaláricos, asociando QC a cualquiera de los otros 2 AP⁶⁰. La adición de la QC no confiere un mayor riesgo de toxicidad retiniana.

El tabaco se ha relacionado con una disminución de la eficacia de los AP en varios trabajos⁶¹⁻⁶³, aunque en un reciente

estudio retrospectivo los autores no encontraron relación entre el tabaquismo y la respuesta a la HCQ⁵⁶.

Porfiria cutánea tarda

El tratamiento habitual de la porfiria cutánea tarda son las flebotomías. No obstante, en determinados casos, como en pacientes que no responden o que presentan contraindicaciones a las mismas, se pueden administrar AP⁶⁴⁻⁶⁶. Los AP actúan favoreciendo la depleción hepática de las porfirinas y su excreción urinaria, así como inhibiendo su síntesis¹⁸. Las dosis utilizadas deben ser bajas, para evitar la depleción masiva de porfirinas y el daño hepático. Así, se recomiendan dosis de 2 mg/kg/2 veces a la semana en el caso de la CQ y 3,5 mg/kg/2 veces a la semana en el caso de la HCQ^{10,17,18}. Estas dosis pueden incrementarse de forma lenta en función de la respuesta. Algunos autores recomiendan administrar una dosis de prueba de 125-250 mg de CQ y realizar una bioquímica hepática antes de proseguir con el tratamiento⁶⁷.

La realización de una a 4 flebotomías antes de administrar los AP facilita la respuesta al fármaco y reduce el riesgo de daño hepático según algunos estudios^{68,69}.

Estomatitis crónica ulcerativa

La estomatitis crónica ulcerativa (ECU) es una entidad descrita en 1990^{70,71}. Se da principalmente en mujeres de edad avanzada y cursa con ulceraciones dolorosas en la mucosa oral, que se asemejan clínica y microscópicamente al liquen plano erosivo. Se han identificado como responsables etiopatogénicos de la enfermedad unos anticuerpos antinucleares reactivos exclusivamente frente al epitelio escamoso, en concreto frente a la proteína deltaNp63alfa, que se expresa en las células basales del epitelio⁷²⁻⁷⁵.

Un rasgo característico de la ECU es su refractariedad a los corticosteroides tópicos y sistémicos. En cambio, responde muy bien a los AP, por lo que estos constituyen el tratamiento de primera elección¹⁸.

Indicaciones como fármacos de segunda o tercera elección

Dermatomiositis

Los AP se han demostrado eficaces en el tratamiento de la dermatomiositis (DM) con afectación cutánea importante, bien en monoterapia, en aquellos casos de DM sin debilidad muscular, bien como tratamiento coadyuvante en los casos que asocian clínica muscular⁷⁶⁻⁸⁰. Aunque los AP mejoran principalmente la clínica cutánea, se ha observado que, asociados a los corticosteroides orales, mejoran también la fuerza muscular⁸¹. En los casos que no responden a la monoterapia con AP se puede asociar la QC⁷⁹. Hay que remarcar que en los pacientes con DM se ha descrito un mayor riesgo de presentar efectos secundarios cutáneos como consecuencia de la toma de AP⁸².

Sarcoidosis

El tratamiento de primera línea de la sarcoidosis son los corticosteroides, ya sean sistémicos o tópicos. No obstante, los AP son eficaces en el tratamiento de esta enfermedad, no solo de sus manifestaciones cutáneas⁸³⁻⁸⁶, sino también de las pulmonares⁸⁷⁻⁸⁹ y de otras complicaciones sistémicas⁹⁰⁻⁹⁴.

Tabla 2 Indicaciones de los antipalúdicos. Miscelánea

Liquen plano erosivo de la mucosa oral
Liquen plano actínico
Liquen plano pilar
Liquen escleroatrófico
Alopecia frontal fibrosante
Necrobiosis lipoídica
Granuloma anular elastolítico de células gigantes
Dermatitis actínica crónica
Reticuloide actínico
Prurigo actínico
Urticaria solar
Fascitis eosinofílica
Epidermólisis ampollosa
Enfermedad del injerto contra huésped
Eritema nodoso crónico
Paniculitis de Weber-Christian

Erupción polimorfa lumínica

Aunque los AP no son los fármacos de primera elección en la erupción polimorfa lumínica (EPL), existen varios trabajos que recogen unos buenos resultados terapéuticos en estos pacientes⁹⁵⁻⁹⁷. En 2 estudios controlados se demostró un incremento de la tolerancia a la exposición solar y una reducción de las erupciones cutáneas; el prurito, no obstante, se redujo en menor medida^{98,99}.

Los AP estarían indicados en aquellos pacientes con EPL que no responden a las medidas terapéuticas habituales, como la fotoprotección, el *hardening* con fototerapia o los corticoides tópicos^{10,18}. Algunos autores sugieren iniciar dosis de HCQ de 400 mg al día desde unos días antes de la exposición solar y reducir a 200 mg al día una vez se obtenga la estabilidad clínica¹⁸.

Granuloma anular generalizado

Las publicaciones acerca del uso de los AP en el granuloma anular generalizado (GAG) se limitan a algunas series de casos¹⁰⁰⁻¹⁰². Sin embargo, se recomienda su uso en los casos de GAG que no responden a los corticoides tópicos o en aquellos casos en los que la extensión de las lesiones limita el uso de los mismos^{10,18}.

Miscelánea

En la [tabla 2](#) se resumen algunas patologías en las que se han utilizado los AP, aunque la evidencia científica es escasa y limitada a la publicación de casos clínicos aislados¹⁰³⁻¹¹⁹.

Efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones

Efectos secundarios

Oculares

Los AP pueden causar varios efectos secundarios oculares que son reversibles. No obstante, pueden originar también el que constituye el efecto adverso más temible de estos fármacos, la retinopatía, que puede llegar a ocasionar un déficit de visión irreversible.

Dentro de las alteraciones oculares reversibles se encuentran los depósitos corneales, que pueden ser asintomáticos u ocasionar visión borrosa y halos de colores alrededor de las luces. Estos depósitos se observan hasta en el 90% de los pacientes que toman CQ y en el 5% de los que toman HCQ¹²⁰. No tienen una relación directa con la retinopatía, pero cuando son muy abundantes pueden alertar acerca de la necesidad de realizar un seguimiento más estrecho. Otros efectos secundarios oculares reversibles son las alteraciones en la acomodación y la diplopía. Esta última es más frecuente con la CQ y suele resolverse con el tiempo o con la disminución de la dosis.

La retinopatía es el efecto adverso ocular más grave y su aparición obliga a suspender el tratamiento. Se sabe que los AP tienen avidez por la melanina del epitelio pigmentario de la retina; sin embargo, el mecanismo por el cual se produce la retinopatía no es bien conocido¹²¹. En los estadios iniciales se puede producir una pérdida funcional en la zona paracentral de la retina. Los métodos de *screening* deben ser capaces de detectar a los pacientes en este estadio, en el que la pérdida visual no progresa si se retira el fármaco. Si la exposición al fármaco continúa se produce una retinopatía que da lugar a una imagen denominada «en ojo de buey», la cual consiste en una palidez de la mácula con aparición de varios anillos a su alrededor. En esta fase la afectación es ya irreversible y frecuentemente existe una despigmentación y una pérdida funcional progresivas hasta un año después de suspender el fármaco. Los casos avanzados muestran una atrofia difusa de la retina, que se traduce en una pérdida de la agudeza visual, de la visión periférica y de la visión nocturna¹²¹.

La prevalencia de la retinopatía causada por los AP es baja, especialmente en los primeros 5 años de tratamiento. No obstante, pasado dicho período alcanza el 1%¹²². Así, el riesgo de oculotoxicidad aumenta en los pacientes con dosis acumuladas mayores de 1.000 g de HCQ y 460 g de CQ. Dicho riesgo se encuentra aumentado también en pacientes que superan las dosis de 3,5-4 mg/kg de peso ideal en el caso de la CQ y 6-6,5 mg/kg de peso ideal en el caso de la HCQ¹²¹. Como se ha comentado previamente, estas dosis diarias no son superadas en la mayoría de pacientes que toman 400 mg/día de HCQ o 250 mg/día de CQ, pero sí pueden serlo en el caso de individuos de baja estatura. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se han descrito casos en los que la toxicidad retiniana se ha desarrollado aun a pesar de tomar dosis por debajo de estos límites y por un período corto de tiempo¹²³. En general, se acepta que el riesgo de desarrollar retinopatía es mayor en los pacientes tratados con CQ que en los tratados con HCQ, y prácticamente inexistente en los tratados con QC^{26,124}. No obstante, las recomendaciones de *screening* de la *American Academy of Ophthalmology* (AAO) son las mismas para la CQ y la HCQ. Según la última revisión de estas recomendaciones, publicada en 2011, se aconseja un control ocular basal con biomicroscopía, campimetría automatizada, fondo de ojo y al menos una de las siguientes pruebas: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (TCODE), autofluorescencia de fondo de ojo (AFO) y electrorretinograma multifocal (EM). El *screening* anual debe iniciarse a los 5 años de tratamiento con AP en pacientes sin factores de riesgo y desde el inicio del tratamiento en aquellos pacientes con los factores de riesgo que figuran en la **tabla 3**. Según la AAO dicho *screening* anual debería

Tabla 3 Factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía por antipalúdicos

Dosis diaria
○ HCQ: > 400 mg/día (> 6,5 mg/kg de peso ideal en individuos de baja estatura)
○ CQ: > 250 mg/día (> 3 mg/kg de peso ideal en individuos de baja estatura)
Dosis acumulada
○ HCQ: > 1000 g
○ CQ: > 460 g
Edad > 60 años
Retinopatía o maculopatía previas
Disfunción renal o hepática

incluir la campimetría automatizada y, si están disponibles, al menos una de las 3 pruebas nombradas anteriormente: TCODE, AFO o EM¹²¹. Los autores de esta revisión insisten, no obstante, en que estos son los mínimos controles recomendados, pero queda a criterio del médico la decisión de aumentar la periodicidad o la exhaustividad de los mismos.

Gastrointestinales

Constituyen los efectos secundarios más frecuentes, pero suelen ser leves y se controlan con la disminución de la dosis. Se presentan con mayor frecuencia en los pacientes tratados con QC (30%), seguidos de los que toman CQ (20%) e HCQ (10%)². Los más habituales son las náuseas, los vómitos y la diarrea. De forma menos frecuente puede aparecer anorexia, distensión abdominal y transaminitis¹⁰.

Cutáneos

Algunos pacientes que toman AP durante años desarrollan una pigmentación cutánea gris-azulada, más evidente en la cara, el paladar, los antebrazos y las piernas. La QC produce una pigmentación más oscura que la CQ o la HCQ. Además, se puede producir un blanqueamiento de la raíz del cabello y la aparición de bandas transversales en las uñas¹²⁵. Estas alteraciones se resuelven unos meses después de suspender el tratamiento.

Otros efectos secundarios cutáneos descritos son: prurito, exantema, eritrodermia, dermatitis exfoliativa, urticaria, eccema, alopecia, fotosensibilidad y eritema anular centrífugo¹⁰.

Neuromusculares

Se han descrito algunos efectos secundarios psiquiátricos asociados a los AP, como psicosis, irritabilidad, depresión, insomnio y pesadillas. No obstante estos síntomas se dan normalmente en pacientes tratados con dosis mayores a las administradas en dermatología^{126,127}. Por otra parte, los AP podrían provocar crisis comiciales en individuos predispuestos¹²⁸.

Los AP pueden además dar lugar a una miotoxicidad debida a la acumulación del fármaco en las vacuolas de la miofibrilla del músculo estriado. Esta miopatía afecta a la musculatura proximal y puede acompañarse de una neuropatía periférica, y se suele resolver con la suspensión del AP¹²⁹.

Tabla 4 Interacciones medicamentosas de los antipalúdicos

Aumento de los niveles plasmáticos de:

- Digoxina
- Metotrexato
- D-penicilamina
- Ciclosporina
- Bloqueadores beta

Efecto antiarrítmico sinérgico (CQ):

- Amiodarona

Reducción de la biodisponibilidad de:

- Ampicilina

Aumentan la biodisponibilidad del AP:

- Cimetidina
- Ritonavir

Reducen la biodisponibilidad del AP:

- Colestiramina
- Antiácidos

Riesgo aumentado de miopatía:

- Aminoglucósidos
- Corticosteroides

Reducción del efecto de:

- Neostigmina
- Fisostigmina
- Vacunas: rabia, tífus

Fuente: Kalia S et al.¹⁰, Ochsendorf FR⁵³, Wozniacka A et al.¹³³.

Cardíacos

De forma muy infrecuente los AP pueden ocasionar trastornos de la conducción y una miocardiopatía hipertrófica^{10,130}. No obstante, 2 estudios que evaluaron de forma específica la cardiotoxicidad en pacientes tratados con AP no reportaron efectos secundarios cardiológicos relevantes en ningún paciente^{131,132}.

Hematológicos

Los efectos secundarios hematológicos son poco habituales. Se han descrito: hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia aplásica y leucopenia¹⁰. Estas alteraciones se dan de forma más frecuente en los pacientes tratados con QC, especialmente si se utilizan dosis elevadas¹³³. La necesidad de realizar hemogramas de control durante el tratamiento es controvertida, aunque en general no se consideran necesarios si no existen enfermedades hematológicas de base.

Interacciones

Los AP interactúan con algunos fármacos que se recogen en la [tabla 4](#).

Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas y relativas de los AP se resumen en la [tabla 5](#).

Tabla 5 Contraindicaciones de los antipalúdicos

Contraindicaciones absolutas

- Retinopatía previa
- Hipersensibilidad conocida
- Terapia supresora de médula ósea concomitante

Contraindicaciones relativas

- Insuficiencia renal
- Enfermedad hepática
- Enfermedades hematológicas
- Déficit de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa
- Enfermedades neuromusculares
- Enfermedades psiquiátricas
- ¿Psoriasis?

Fuente: Bielsa I¹⁷, Wozniacka A et al.¹³³.

Antipalúdicos y embarazo

Los AP atraviesan la placenta y llegan al feto¹³⁴. No obstante, varios estudios han evaluado la seguridad de estos fármacos durante el embarazo, no detectando un mayor riesgo de malformaciones congénitas ni toxicidad ocular, neurológica o auditiva¹³⁵⁻¹⁴¹. El grado de evidencia al respecto es mayor para la HCQ que para la CQ, puesto que el primero fue el fármaco administrado en la mayoría de mujeres gestantes estudiadas²⁶. En los estudios realizados en pacientes con LES se acepta en general que el beneficio de continuar el tratamiento con AP durante el embarazo es mayor que el riesgo que implica para el feto el que la madre sufra complicaciones de la enfermedad durante la gestación¹⁰.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

La Dra. Clara Rodríguez-Caruncho ha recibido becas para investigación de laboratorios Rubió. I. Bielsa Marsol declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus*. 1996;5:S2-3.
2. Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001;19:147-60.

3. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet*. 1951;2:755-8.
4. Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clin Pharmacokinet*. 1996;3:257-74.
5. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:263-99.
6. Sjölin-Forsberg G, Berne B, Blixt C, Johansson M, Lindström B. Chloroquine phosphate: a long-term follow-up of drug concentrations in skin suction blister fluid and plasma. *Acta Derm Venereol*. 1993;73:426-9.
7. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough 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.
8. Kaufmann AM, Krise JP. Lysosomal sequestration of amine-containing drugs: analysis and therapeutic implications. *J Pharm Sci*. 2007;96:729-46.
9. De Duve C, de Barsey T, Poole B, Trouet A, Tulkens P, van Hoof F. Commentary. Lysosomotropic agents. *Biochem Pharmacol*. 1974;23:495-531.
10. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20:160-74.
11. Wozniacka A, Carter A, McCauliffe DP. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus*. 2002;11:71-81.
12. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:82-91.
13. Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus*. 1996;5:54-10.
14. Jiménez M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2006;2:190-201.
15. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol*. 1997;36:799-805.
16. Bondeson J, Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1beta and tumor necrosis factor alpha in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmacol*. 1998;30:357-66.
17. Bielsa I. Uso de los antimaláricos en dermatología. *Piel*. 2003;18:515-8.
18. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Antimalarials: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol*. 2000;18:17-35.
19. Nguyen TQ, Capra JD, Sontheimer RD. 4-Aminoquinoline antimalarials enhance UV-B induced c-jun transcriptional activation. *Lupus*. 1998;7:148-53.
20. Madow BP. Use of antimalarial drugs as desludging agents in vascular disease processes. *J Am Med Assoc*. 1960;172:1630-3.
21. Bertrand E, Cloitre B, Ticolat R, Bile RK, Gautier C, Abiyou GO, et al. Antiaggregation action of chloroquine. *Med Trop (Mars)*. 1990;50:143-6.
22. Winocour PD, Kinlough-Rathbone RL, Mustard JF. The effect of phospholipase inhibitor mepacrine on platelet aggregation, the platelet release reaction and fibrinogen binding to the platelet surface. *Thromb Haemost*. 1981;45:257-62.
23. Ernst E, Rose M, Lee R. Modification of transoperative changes in blood fluidity by hydroxychloroquine: a possible explanation for the drug's antithrombotic effect. *Pharmatherapeutica*. 1984;4:48-52.
24. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002;87:518-22.
25. Nosál R, Jancinová V, Petriková M. Chloroquine inhibits stimulated platelets at the arachidonic acid pathway. *Thromb Res*. 1995;77:531-42.
26. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-8.
27. Pilcher DB. Hydroxychloroquine sulfate in prevention of thromboembolic phenomena in surgical patients. *Am Surg*. 1975;41:761-6.
28. Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med*. 1988;85:57-61.
29. Johansson E, Forsberg K, Johansson H. Clinical and experimental evaluation of the thromboprophylactic effect of hydroxychloroquine sulfate after total hip replacement. *Haemostasis*. 1981;10:89-96.
30. Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1987;30:1435-6.
31. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:924-9.
32. Toloza SM, Uribe AG, McGwin Jr G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian DB, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3947-57.
33. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2774-82.
34. Ho KT, Ahn CW, Alarcón GS, Baethge BA, Tan FK, Roseman J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1303-7.
35. De Leeuw K, Freire B, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG, Bijl M. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:675-82.
36. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martínez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:577-83.
37. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Ho LY, Au TC. Risk and predictors of arterial thrombosis in lupus and non-lupus primary glomerulonephritis: a comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:203-9.
38. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:863-8.
39. Sachet J, Borba E, Bonfa E, Vinagre CG, Silva VM, Maranhão RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*. 2007;16:273-8.
40. Muñoz-Valle J, Vázquez-Del Mercado M, Ruiz-Quezada S, Oregón-Romero E, Navarro-Hernández RE, Ramírez-Barragán J, et al. Polymorphism of the beta3-adrenergic receptor and lipid profile in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus treated with chloroquine. *Rheumatol Int*. 2003;23:99-103.
41. Borba E, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:780-5.
42. Tam L, Gladman D, 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.

43. Tam L, Li E, 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.
44. Hodis H, Quismorio FJ, Wickham E, Blankenhorn DH. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993;20:661–5.
45. Rahman P, Gladman D, 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.
46. Petri M, Lakatta 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.
47. Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegård J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2533–40.
48. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996;5:S16–22.
49. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, et al. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3569–73.
50. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:1136–42.
51. Mok C, Mak A, Ma K. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:106–12.
52. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:102–8.
53. Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:829–44.
54. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol*. 1982;118:412–6.
55. Furner BB. Treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 1990;29:542–7.
56. Wahie S, Daly AK, Cordell HJ, Goodfield MJ, Jones SK, Lovell CR, et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1981–6.
57. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009;145:244–8.
58. 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.
59. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal 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.
60. Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:1261–7.
61. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol*. 1998;25:1716–9.
62. 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.
63. Piette EW, Foering KP, Chang AY, Okawa J, Ten Have TR, Feng R, et al. Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2012;148:317–22.
64. Malkinson FD, Levitt L. Hydroxychloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol*. 1980;116:1147–50.
65. Ashton RE, Hawk JL, Magnus IA. Low-dose oral chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol*. 1984;111:609–13.
66. Petersen CS, Thomsen K. High-dose hydroxychloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:614–9.
67. Valls V, Ena J, Enríquez-de-Salamanca R. Low-dose oral chloroquine in patients with porphyria cutanea tarda and low-moderate iron overload. *J Dermatol Sci*. 1994;7:169–75.
68. Swanbeck G, Wennersten G. Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine and phlebotomy. *Br J Dermatol*. 1977;97:77–81.
69. Wennersten G, Ros AM. Chloroquine in treatment of porphyria cutanea tarda. Long-term efficacy of combined phlebotomy and high-dose chloroquine therapy. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1982;100:119–23.
70. Jaremko WM, Beutner EH, Kumar V, Kipping H, Condry P, Zeid MY, et al. Chronic ulcerative stomatitis associated with a specific immunologic marker. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:215–20.
71. Parodi A, Cardo PP. Patients with erosive lichen planus may have antibodies directed to a nuclear antigen of epithelial cells: a study on the antigen nature. *J Invest Dermatol*. 1990;94:689–93.
72. Lewis JE, Beutner EH, Rostami R, Chorzelski TP. Chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibodies. *Int J Dermatol*. 1996;35:272–5.
73. Carlson MW, Garlick JA, Solomon LW. Chronic ulcerative stomatitis: evidence of autoimmune pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111:742–8.
74. Solomon LW, Neiders ME, Zwick MG, Kirkwood KL, Kumar V. Autoimmunity to deltaNp63alpha in chronic ulcerative stomatitis. *J Dent Res*. 2007;86:826–31.
75. Lee LA, Walsh P, Prater CA, Su LJ, Marchbank A, Egbert TB, et al. Characterization of an autoantigen associated with chronic ulcerative stomatitis: the CUSP autoantigen is a member of the p53 family. *J Invest Dermatol*. 1999;113:146–51.
76. 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;10:592–600.
77. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:341–51.
78. Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, Verroust J, Wechsler J, Revuz J, et al. Dermatomyositis without muscle weakness. Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol*. 1995;131:1381–5.
79. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141:855–9.
80. Cox NH. Amyopathic dermatomyositis, photosensitivity and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*. 1995;132:1016–7.
81. Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1989;16:1545–7.

82. 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.
83. Shaffer B, Cahn M, Levy E. Sarcoidosis apparently cured by quinacrine (Atabrine) hydrochloride. *Arch Dermatol.* 1953;67:640-1.
84. Modi S, Rosen T. Micropapular cutaneous sarcoidosis: case series successfully managed with hydroxychloroquine sulfate. *Cutis.* 2008;81:351-4.
85. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:487-9.
86. Meyersburg D, Schön MP, Bertsch HP, Seitz CS. Uncommon cutaneous ulcerative and systemic sarcoidosis. Successful treatment with hydroxychloroquine and compression therapy. *Hautarzt.* 2011;62:691-5.
87. Brodthagen H. Chloroquine in pulmonary sarcoidosis. *Lancet.* 1968;1:1157.
88. Davies D. Sarcoidosis treated with chloroquine. *Br J Dis Chest.* 1963;57:30-6.
89. British Tuberculosis Association. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle.* 1967;48:257-72.
90. Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol.* 1998;55:1248-54.
91. Rabinowitz MP, Murchison AP. Orbital sarcoidosis treated with hydroxychloroquine. *Orbit.* 2011;30:13-5.
92. Barré PE, Gascon-Barré M, Meakins JL, Goltzman D. Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med.* 1987;82:1259-62.
93. 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.
94. Joundy N, Carpentier S, Leclech C, Aubé C, Rousselet MC, Barré P, et al. Favourable course of a pseudotumoral form of hepatic and splenic sarcoidosis under treatment with hydroxychloroquine and colchicine. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995;19:1066-8.
95. Cahn M, Levy E, Shaffer B. Polymorphous light eruption; the effect of chloroquine phosphate in modifying reactions to ultra-violet light. *J Invest Dermatol.* 1956;26:201-7.
96. Lester RS, Burnham TK, Fine G, Murray K. Immunologic concepts of light reactions in lupus erythematosus and polymorphous light eruptions. I. The mechanism of action of hydroxychloroquine. *Arch Dermatol.* 1967;96:1-10.
97. Christiansen JV, Brodthagen H. The treatment of polymorphic light eruptions with chloroquine. *Br J Dermatol.* 1956;68:204-8.
98. Corbett MF, Hawk JL, Herxheimer A, Magnus IA. Controlled therapeutic trials in polymorphic light eruption. *Br J Dermatol.* 1982;107:571-81.
99. 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.
100. Simon Jr M, von den Driesch P. Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:1064-5.
101. Cannistraci C, Lesnoni La Parola I, Falchi M, Picardo M. Treatment of generalized granuloma annulare with hydroxychloroquine. *Dermatology.* 2005;211:167-8.
102. Masmoudi A, Abdelmaksoud W, Turki H, Hachicha M, Marrekchi S, Mseddi M, et al. Beneficial effects of antimalarials in the treatment of generalized granuloma annular in children. *Tunis Med.* 2006;84:125-7.
103. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:609-12.
104. Albers SE, Glass LF, Fenske NA. Lichen planus subtropicus: direct immunofluorescence findings and therapeutic response to hydroxychloroquine. *Int J Dermatol.* 1994;33:645-7.
105. Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:387-92.
106. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol.* 2010;163:1296-300.
107. Nguyen K, Washenik K, Shupack J. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:534-6.
108. Kelly BJ, Mrstik ME, Ramos-Caro FA, Iczkowski KA. Papular elastolytic giant cell granuloma responding to hydroxychloroquine and quinacrine. *Int J Dermatol.* 2004;43:964-6.
109. Lim HW, Morison WL, Kamide R, Buchness MR, Harris R, Soter NA. Chronic actinic dermatitis. An analysis of 51 patients evaluated in the United States and Japan. *Arch Dermatol.* 1994;130:1284-9.
110. Haynes HA, Bernhard JD, Gange RW. Actinic reticuloid. Response to combination treatment with azathioprine, hydroxychloroquine, and prednisone. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:947-52.
111. Magaña-García M. Antimalarials for children. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:510.
112. Epstein JH, Vandenberg JJ, Wright WL. Solar urticaria. *Arch Dermatol.* 1963;88:135-41.
113. Wakelin SH, James MP. Extensive lichen sclerosus et atrophicus with bullae and ulceration—improvement with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:332-4.
114. Lakhpanal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1988;17:221-31.
115. Baer TW. Epidermolysis bullosa hereditaria treated with antimalarials. *Arch Dermatol.* 1961;84:503-4.
116. Dorsey C. Dystrophic epidermolysis bullosa treated with chloroquine. *Arch Dermatol.* 1959;79:122-3.
117. Schultz KR, Bader S, Paquet J, Li W. Chloroquine treatment affects T-cell priming to minor histocompatibility antigens and graft-versus-host disease. *Blood.* 1995;86:4344-52.
118. Alloway JA, Franks LK. Hydroxychloroquine in the treatment of chronic erythema nodosum. *Br J Dermatol.* 1995;132:661-2.
119. Sorensen RU, Abramowsky C, Stern RC. Corticosteroid-sparing effect of hydroxychloroquine in a patient with early-onset Weber-Christian syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1172-4.
120. Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 1999;26:1866-8.
121. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:415-22.
122. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:775-84.
123. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:1377-82.
124. Jover JA, Leon L, Pato E, Loza E, Rosales Z, Matias MA, et al. Long-term use of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:380-7.

125. Asch PH, Caussade P, Marquart-Elbaz C, Boehm N, Grosshans E. Chloroquine-induced achromotrichia. An ultrastructural study. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124:552–6.
126. Ward WQ, Walter-Ryan WG, Shehi GM. Toxic psychosis: a complication of antimalarial therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:863–5.
127. Evans RL, Khalid S, Kinney JL. Antimalarial psychosis revisited. *Arch Dermatol.* 1984;120:765–7.
128. Tristano AG, Falcón L, Willson M, de Oca IM. Seizure associated with chloroquine therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2004;24:315–6.
129. Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26:808–15.
130. Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart.* 1999;81:221–3.
131. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology.* 2007;46:808–10.
132. Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wranicz JK. The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. *Lupus.* 2006;15:521–5.
133. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:1–11.
134. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Le TH, Wechsler B, Vauthier D, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1123–4.
135. Levy M, Buskila D, Gladman D, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol.* 1991;8:174–8.
136. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23:1715–8.
137. Buchanan N, Toubi E, Khamashta M, et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:486–8.
138. Klinger G, Morad Y, Westall C, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet.* 2001;358:813–4.
139. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, 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.
140. Borba E, Turrini-Filho J, Kuruma K, et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus.* 2004;13:223–7.
141. Motta M, Tincani A, Faden D, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol.* 2005;25:86–9.