

# Seguridad del tratamiento con antipalúdicos en pacientes con conectivopatías: revisión de la evidencia

CHALMETA I, IVORRA J, ROMÁN J

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Inmaculada Chalmeta - Sección de Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia - Avda Gaspar Aguilar, 90 - 36017 Valencia

✉ inchave@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

El primer conocimiento que se tiene de los antipalúdicos (AP) data del siglo XVII, cuando la condesa de Chinchón enfermó de malaria y fue tratada con unos polvos de la corteza del quino utilizados por los indios peruanos desde la antigüedad. Pasaron 2 siglos hasta que se descubrió su utilidad como fármaco antirreumático. En España están comercializadas la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ), que químicamente son 4-aminoquinoleínas, y sólo se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por un hidroxilo. Esta formulación no resta eficacia y confiere menos toxicidad a la HCQ<sup>1</sup>.

La característica más importante de estos compuestos es su depósito en los tejidos en forma de vesículas, desde donde ejercen su acción tanto tóxica como terapéutica y donde pueden permanecer hasta 5 años. La máxima concentración se observa en los tejidos ricos en melanina, como la piel y la retina. Aunque se han descrito gran variedad de efectos adversos, los AP han mostrado un buen perfil de seguridad cuando se han comparado con otros fármacos de segunda línea<sup>2</sup>. Los más frecuentes y, afortunadamente menos graves, son gastrointestinales (10%) y cutáneos (3%). La toxicidad más grave es la que afecta a la retina y a la unión neuromuscular. Es aconsejable vigilar a los pacientes con 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 psicóticos y convulsiones en este tipo de enfermos. Otros acontecimientos más raros son las discrasias sanguíneas con CQ en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y deterioro de la función renal<sup>1</sup>.

## PREGUNTA

1. ¿Son seguros los antipalúdicos cuando se utilizan en pacientes con conectivopatías?

2. ¿Qué riesgo conlleva la administración de estos fármacos en este grupo de pacientes?

Revisaremos, además, si es seguro utilizarlos durante el período gestacional y la lactancia.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en Pubmed y en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews -CDSR) de la Biblioteca Cochrane Plus, utilizando las combinaciones de las palabras toxicity, hydroxychloroquine, chloroquine, pregnancy, ocular, miopathy, cardiopathy, con restricción de los estudios a humanos.

Se obtuvieron 4 ensayos clínicos en gestantes con LES, 1 estudio prospectivo diseñado específicamente para retinopatía en pacientes con HQ y 1 en miotoxicidad. Hemos encontrado, fundamentalmente, un número limitado de casos clínicos y revisiones retrospectivas de series pequeñas que resumiremos a continuación.

## RESULTADOS

### 1. Gestación y lactancia

Hay cierta polémica acerca de la utilización de los AP en el embarazo puesto que son fármacos que atraviesan la barrera placentaria, y en estudios animales se depositan en los tejidos pigmentarios como la retina<sup>4</sup>. En humanos, hay poca evidencia de teratogenicidad<sup>5</sup> de la CQ y ninguna con HCQ. Los ensayos clínicos llevados a cabo en gestantes con LES y AR son limitados; sólo en 3 de ellos existe una rama placebo<sup>6,7,8</sup>. Hemos encontrado además, revisiones de pequeñas series de pacientes<sup>9,10,11,12</sup> que tomaron HQ durante la gestación. Los 7 estudios suman un total de 295 embarazos y ninguno muestra teratogenicidad, ni riesgo para el embarazo.

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 siempre<sup>13</sup>.

### 2. Toxicidad ocular

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; aunque no tienen una relación directa con la toxicidad retiniana; cuando son muy abundantes pueden alertar acerca de la necesidad de una vigilancia más estrecha. Son reversibles al suspender el fármaco.

La retinopatía por depósito del fármaco en los tejidos pigmentarios retinianos produce defectos visuales periféricos al principio, y posteriormente centrales que pueden llegar a ocasionar ceguera permanente. Se calcula que la incidencia<sup>14</sup> es del 10% de los pacientes con CQ y el 3-4% con HCQ, si no realizan controles oftalmológicos periódicos. 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.

Sólo hemos encontrado un estudio diseñado de forma prospectiva, pero sin brazo control, en una cohorte de 256 pacientes con AR y LES en tratamiento con HQ; se les efectuó un seguimiento cada 6 meses durante 10 años y luego anualmente. Ninguno de los pacientes desarrolló retinopatía en los primeros 6 años. Sólo dos pacientes desarrollaron maculopatía a los 8 y 6.5 años de tratamiento.

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 sólo 20 casos de retinopatía entre 1 millón de individuos que estaban usando estos fármacos a las dosis 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; por lo tanto, la toxicidad es infrecuente si se cumplen las normas de dosis y tiempo de exposición<sup>16</sup>. La vigilancia según la AAO requiere el estudio inicial de la agudeza visual, exploración corneal con lámpara de hendidura y fondo de ojo con la pupila dilatada, campimetría y test de color. Si el paciente presenta un defecto retiniano previo, puede ser optativo efectuar otros estudios electrofisiológicos. Se establece que el riesgo viene definido por la dosis, los años de tratamiento, el hábito constitucional, la edad y la función hepatorenal.

### 3. Miotoxicidad por antipalúdicos

Se trata de una miopatía vacuolar por depósito del fármaco dentro de las vacuolas de la miofibrilla en el músculo estriado. Se asocia más a la CQ que a la HCQ, pero está descrita con ambas. 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.

Puede producir 2 cuadros clínicos potencialmente graves: la cardiomiopatía y la neuromiopatía.

#### *Cardiomiopatía*

El cuadro clínico más grave es la cardiomiopatía descrita tanto en intoxicaciones agudas como con el consumo crónico<sup>17,18</sup> de estos antipalúdicos. Los 3 primeros casos de BAVC en pacientes adultos con LES fueron publicados en 1965<sup>19,20</sup> y desde entonces son varios los casos<sup>21,22,23,24</sup> de insuficiencia cardíaca, miocardiopatía restrictiva o bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) que se han relacionado con el consumo de estos fármacos.

En general, el BAVC aparece tras períodos de tratamientos muy prolongados de AP (entre 2 y 30 años) y con dosis acumuladas muy elevadas (100-5000 g)<sup>25,26</sup>. No obstante, se han comunicado casos en los que el BAVC se desarrolló después de tratamientos extremadamente cortos, como en el paciente de Comin-Colet<sup>27</sup>, en el que el trastorno de conducción se desarrolló una semana después de iniciado el tratamiento con APS.

La literatura<sup>28,29</sup> indica que la cardiotoxicidad por antipalúdicos puede ser de particular importancia en pacientes con LES puesto que presentan un riesgo aumentado de cardiopatía y arteriosclerosis acelerada. La biopsia endomiocárdica<sup>29</sup> muestra una constelación de hallazgos, que afectan preferentemente al septum (lo que justificaría la frecuencia de trastornos de la conducción) entre los que se incluyen la miopatía vacuolar, cuerpos mieloides y cuerpos curvilíneos.

Sanchez Román<sup>30</sup> y cols han publicado la serie más extensa de pacientes con LES y BAVC, todos ellos en tratamiento con CQ una media de 110 meses (límites 5-216 meses); 3 pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca (miocardiopatía dilatada en 2 y restrictiva en 1); en 2 se asociaron rasgos de miopatía (elevación de enzimas musculares junto con patrón electromiográfico compatible en una de ellas) de carácter subclínico, con balance muscular normal (no se practicó biopsia muscular); una paciente desarrolló una maculopatía bilateral por CQ.

#### *Neuromiopatía*

Un estudio prospectivo<sup>31</sup> llevado a cabo en 119 pacientes (50% con artritis

reumatoide) concluye que la prevalencia de neuromiopatía es más alta de lo que se cree. La determinación periódica de enzimas musculares (CPK, LDH y aldolasa) puede ser un buen método de screening. De hecho, en este grupo de pacientes, el 18% tuvo elevación de enzimas musculares tras 6 meses de iniciado el tratamiento. Si se observa una elevación persistente de enzimas musculares es aconsejable efectuar un estudio electromiográfico para descartar miopatía subyacente.

### CONCLUSIONES

1. Aunque se considera a los AP fármacos con un perfil de seguridad bueno no están exentos de efectos secundarios, algunos de ellos graves y potencialmente letales.

2. Los resultados de ensayos clínicos y pequeñas series apoyan la seguridad de HQ durante la gestación y la lactancia.

3. Las revisiones de series de pacientes y el pequeño número de casos comunicados de retinopatía permiten establecer que la toxicidad ocular es infrecuente si se cumplen las normas de dosis y tiempo de exposición.

4. Los trastornos de conducción AV parecen más frecuentes en pacientes con LES, por lo que es recomendable la realización de un ECG previo al inicio del tratamiento que permita detectar posibles alteraciones de la conducción, en cuyo caso se desaconseja el tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S11-5.
- 2.- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1117-25.
- 3.- Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 1994;20:243-63.
- 4.- Ullberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic

- drugs in the foetal eye. *Nature*. 1970;227:1257-8.
- 5.- Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety*. 1996;14:131-45.
- 6.- Parke AL, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE. *J Rheumatol*. 1996;23:1715-8.
- 7.- 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.
- 8.- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong Du LT, 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.
- 9.- 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.
- 10.- Goupille P. Grossesse et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum. (Suppl Pédagogique)*. 1997;64:174SP-82SP.
- 11.- 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.
- 12.- 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.
- 13.- Al-Herz A, Schulzer M, Esdaile JM. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol*. 2002;29:700-6.
- 14.- Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med*. 1983;75:25-34.
- 15.- The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: A reappraisal. Mavrikakis I, Sfrikakis P, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos Ch, Mavrikakis M. *Ophthalmology*, Volume 110,(7)July 2003:1321-6.
- 16.- Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109:1377-82.
- 17.- Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173-5
- 18.- 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.
- 19.- Mevorach D, Raz E, Shalev O, Steiner I, Ben-Chetrit E. Complete heart block and seizures in a adult with systemic lupus erythematosus. A possible pathophysiologic role for anti SSA/Ro and anti SSB/La autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 1993;36:259-62.
- 20.- Gordon PA, Rosenthal E, Kamashta MA, Huges GRV. Absence os conduction defects in the echocardiograms of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol*. 2001;28:366-9.
- 21.- Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wrancisz 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(8):521-5.
- 22.- El Haichaoui S, Amine B, Saoud B, Guedira N, Allali F, Hajjaj-Hassouni N. Complete auriculoventricular block during chloroquine treatment. *Rev Med Interne*. 2007 Feb;28(2):134-6.
- 23.- 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 Rhum Engl Ed*. 1998 Jan;65(1):58-62.
- 24.- Keating RJ, Bhatia S, Amin S, Williams A, Sinak LJ, Edwards WD. Hydroxychloroquine-induced cardiotoxicity in a 39-year-old woman with systemic lupus erythematosus and systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Sep;18(9):981.
- 25.- Verny C, De Gennes C, Sebastian P, Le Thi HD, Chapelon C, Piette JC, et al. Troubles de la conduction cardiaque au cours d'un traitement prolongé par chloroquine. Deux nouvelles observations. *Presse Med*. 1992;21:800-4.
- 26.- Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart*. 1999;81:221-3
- 27.- Comín-Colet J, Sánchez-Corral MA, Alegre Sancho JJ, Valverde J, López-Gómez D, Sabaté X, et al. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus*. 2001;10:59-62.
- 28.- Ladipo GO, Essien EE, Andy JJ. Complete heart block in chronic chloroquine poisoning. *Int J Cardiol*. 1983;4:189-200.
- 29.- Nord JE, Shah PK, Rinaldi RZ, Weisman MH. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:336-51.
- 30.- Sánchez Román J, Ocaña Medina C, García Hernández F, González León R, Garrido Rasco R, Colorado Bonilla R, González Escribano F, Wichmann I. Bloqueo auriculoventricular completo en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Casuística propia y revisión de la bibliografía. *Reumatol Clin*. 2006;2(6):294-7.
- 31.- Casado E, Gratacós J, Martínez JM, Ojanguren I, Sanjuán A, Ariza A, Real J, Larrosa M et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnoses complication? A longitudinal study with 119 patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:385-390.