

Protocolo de despistaje de efectos adversos de antipalúdicos

Screening protocol for antimalarials side effects

QUIJADA FUMERO E¹, PAREJA RÍOS A¹, MANTOLÁN SARMIENTO C¹,
CORDOVÉS PÉREZ LM¹, LOSADA CASTILLO MJ¹, SERRANO GARCÍA MA²

RESUMEN

La toxicidad retiniana por cloroquina e hidroxicloroquina, es conocida hace muchos años, su mecanismo de acción no está claro, aunque se sabe que afecta al metabolismo retiniano. La incidencia de toxicidad es muy baja, y cuando ocurre va ligada a factores de riesgo como dosis, años de tratamiento, edad del paciente, factores sistémicos, etc. Esta baja incidencia es la que hace que se evalúen la eficacia de los estudios rutinarios de forma regular en contra de realizarlos solo en aquellos pacientes con factores de riesgo, estableciendo los períodos en función de esos factores.

Palabras clave: Cloroquina, hidroxicloroquina, oculotoxicidad, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide , factores de riesgo.

ABSTRACT

The retinal toxicity of Chloroquine and hydroxychloroquine has been known for many years. The mechanism is not well defined yet, although it is known that it affects the retinal metabolism.

The toxicity incidence levels are very low, and when it occurs, it is related to risk factors like the dose, years of treatment, patient's age, systemic factors, etc.

This low incidence justifies the need to compare regularly the use of ordinary studies in all patients taking these drugs, opposed to the idea of performing these studies only on patients with risk factors, establishing the check-up intervals taking into account these risk factors.

Key words: Chloroquine, hydroxychloroquine, oculotoxicity, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, risk factors.

INTRODUCCION

La toxicidad retiniana por cloroquina y su análogo, hidroxicloroquina, ha sido bien conocida desde hace muchos años. Las pri-

meras comunicaciones se referían al uso mantenido durante largo tiempo de cloroquina para la malaria y las últimas se refieren a la retinopatía en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

Servicio de Oftalmología. Sección de Retina. Hospital Universitario de Canarias.

¹ Médico adjunto.

² Jefe de Sección.

El mecanismo de la toxicidad de cloroquina e hidroxiclороquina no es bien conocido. Estas drogas tienen efectos agudos sobre el metabolismo de las células de la retina, incluyendo los fotorreceptores, pero no está claro si estos efectos metabólicos a corto plazo son la causa del lento y crónico daño que caracteriza el estado clínico de toxicidad. Ambos agentes se unen a la melanina en el EPR, esta unión concentra los fármacos y contribuye a prolongar sus efectos tóxicos.

Factores que influirían en su toxicidad podrían incluir la inhibición enzimática e interferencia con funciones metabólicas de las células del epitelio pigmentario de la retina y/o fotorreceptores.

Histopatológicamente los hallazgos informados son la presencia de cuerpos citoplasmáticos membranosos y cambios degenerativos en segmentos externos de los fotorreceptores. Estos cambios son típicos de drogas que interfieren con la ruptura de los fosfolípidos con daño probable de los lisosomas. Sin embargo, los cambios más tempranos ocurren en las células ganglionares.

La asociación entre terapia con cloroquina y maculopatía pigmentaria es bien conocida

desde 1959. En un estudio prospectivo de 73 pacientes tratados con hidroxiclороquina a lo largo de 18 meses, Morsman et al. (2), refieren un caso de posible retinopatía tóxica; este paciente había recibido el doble de la dosis recomendada por día.

En un estudio retrospectivo de 82 pacientes tomando hidroxiclороquina durante más de un año (media de 38 meses), Spalton et al (3), no encontraron casos de retinopatía.

Bernstein (4) analizó todos los casos publicados por la FDA de retinopatía por hidroxiclороquina. Él no encontró evidencia de pérdida permanente de campo en más de 1.500 pacientes que no habían excedido de la dosis recomendada al día durante más de 10 años. Mas recientemente, sin embargo, se han comunicado dos casos bien documentados de retinopatía por hidroxiclороquina en pacientes tratados durante 6,5 y 8 años con dosis que superaban la dosis máxima diaria recomendada.

Revisiones de la literatura publicada de esa droga sugieren que por cada millón de individuos que usan la droga, solo veinte desarrollan toxicidad largo tiempo después, usando bajas dosis y todos la usaron más de 5 años. Todo ello sugiere que la toxicidad es bastan-

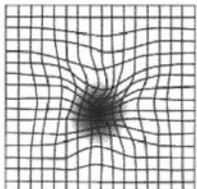
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS
Servicio de Oftalmología

PROTOCOLO DE DESPISTAJE DE PATOLOGÍA OCULAR

Test **C.U.M**
AMSLER

Si, detecta cualquiera de estos síntomas consultar

- Deformaciones de las LINEAS (torcidas)
- Pérdida de parte de las líneas
- Ondulación de parte de las líneas (Figura 1)



(Figura 1)

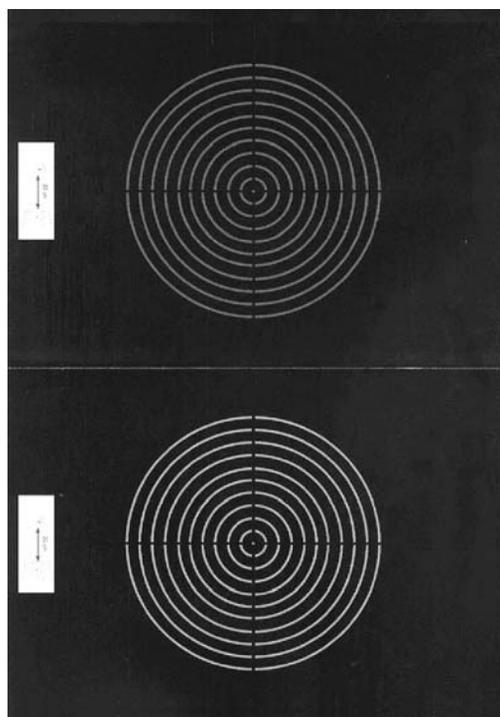


Fig. 1.

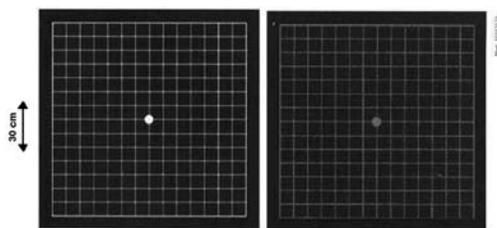


Fig. 2.

te rara en los primeros años de uso de bajas dosis. La incidencia de toxicidad es superior con altas dosis y largos períodos de uso, aunque en número pequeño.

En resumen, aunque la toxicidad por clo-roquina e hidroxyclo-roquina es baja, no obstante dadas las graves consecuencias visuales, resulta un tema serio que necesita un despistaje que además de eficaz, tenga un equilibrio racional entre coste y beneficio, además debe tenerse en cuenta que tras el cese de la toma del medicamento el deterioro puede progresar por el fármaco acumulado.

Según los fabricantes todos los pacientes tratados con antipalúdicos deben ser sometidos a un examen oftálmico incluyendo un campo visual al menos dos veces al año. Esta indicación resulta claramente excesiva, y es por lo que se han propuesto múltiples protocolos de despistaje.

El Royal College of Ophthalmologists de Gran Bretaña, en su guía para el seguimiento de pacientes que reciben hidroxyclo-roquina, recomendó una exploración oftalmológica de base al comienzo del tratamiento, incluyendo la mejor agudeza visual corregida, examen de fondo de ojo y campo visual central. Después el médico responsable debe ser el que haga el seguimiento. Los pacientes deben ser los encargados de comunicar cualquier alteración visual que aprecien en la rejilla de Amsler. No consideran necesario ningún examen oftálmico a menos que el paciente llegue a tener síntomas.

La Academia Americana de Oftalmología recomienda un examen oftálmico básico (agudeza visual, estado corneal, fondo de ojo y rejilla de Amsler) estableciendo un calendario de seguimiento.

Hasta la actualidad, en nuestro Servicio los pacientes a los cuales se les prescribían antipalúdicos, eran explorados por el Servicio de

Oftalmología (exploración completa que incluía campimetría de 30° centrales y test de colores), repitiéndose similares controles con carácter anual. De los hallazgos encontrados, consideramos excesiva esta política, por lo que proponemos un nuevo protocolo de despistaje de oculotoxicidad de los antipalúdicos de síntesis. Basados en todo lo anterior, hemos elaborado este protocolo de despistaje de oculotoxicidad de los antipalúdicos de síntesis.

Los pacientes deben saber que en general el riesgo es bajo y que siguiendo unas simples normas que quedan expuestas en este protocolo, la toma de estos fármacos resulta segura. Si ellos están en la categoría de alto riesgo, la posibilidad de retinopatía es baja; de cualquier modo, el screening es muy importante. Los pacientes con categoría de bajo riesgo deben saber que la toxicidad es extremadamente improbable en los primeros cinco años, pero no imposible. Debemos hacer notar que estos criterios pueden necesitar ajustarse de acuerdo con los factores clínicos individuales.

Los pacientes con pérdida visual preexistente o escotomas, requieren una documentación más elaborada y exámenes especiales para tener una referencia que demuestre cambios anatómicos y funcionales de las enfermedades oculares subyacentes.

La intención primaria del protocolo debe ser detectar y minimizar la oculotoxicidad.

Los pacientes con pérdida visual preexistente o escotomas, requieren una documentación más elaborada y exámenes especiales para tener una referencia que demuestre cambios anatómicos y funcionales de las enfermedades oculares subyacentes.

FACTORES DE RIESGO

— **Dosis/tiempo** (fármaco acumulado). Existe un mínimo riesgo de toxicidad para individuos usando menos de 6,5 mg/kg/día de hidroxyclo-roquina o menos de 3 mg/kg/día de clo-roquina por un tiempo inferior a 5 años. En cualquier caso que se superen estos límites, los pacientes deben ser considerados como de alto riesgo.

— **Edad**: Son más vulnerables las personas de mayor edad, al tener mayor riesgo de

compromiso renal y/o hepático. Los pacientes que superen los 60 años, tiene por su posible compromiso renal y/o hepático mayor riesgo de padece oculotoxicidad.

— **Peso.** Es fundamental tener en cuenta el denominado Índice de Masa Corporal, que resulta del cociente entre el peso y el valor de la talla corporal elevada al cuadrado:

$$\text{IMC} = \text{peso} / (\text{talla})^2$$

Pacientes con un IMC inferior a 20 (delgadez patológica) o superior a 25,5 (obesos), son de riesgo, dado que en los primeros la sobredosificación es fácil y en los segundos porque al acumularse el fármaco a nivel de la grasa corporal hay que sobredosificar para lograr efecto terapéutico.

La hidroxiquina es prescrita habitualmente a dosis de 200-400 mg/día. Una dosis de 200 mg día es relativamente segura salvo en individuos muy delgados (<31 kg). Una dosis de 400 mg en individuos con un peso inferior a 62 kg está en categoría de alto riesgo que se incrementa si se elevan las dosis. De forma similar la cloroquina es típicamente prescrita a 250 mg/día. Para evitar estos problemas relacionados con el peso, es preferible usar un calculo dosis/peso/día, que no una dosis dosis/día. La prescripción de cada droga por el peso es preferible, pudiéndose variar la dosis en los diferentes días de la semana.

La dosis acumulativa de riesgo es de 300 g.

— **Patología retiniana asociada.** Los pacientes con maculopatías o epitelopatías deben ser considerados de riesgo. De entre ellas destacamos la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y las distrofias retinianas, así como pacientes con lesiones no filiadas en su retina.

— **Neuropatía y hepatopatía.** La cloroquina e hidroxiquina son aclaradas por riñón e hígado y severos fallos en estos sistemas pueden producir un aumento de la retención de la droga y su toxicidad. Hay muy pocos casos en la literatura, pero pacientes con un severo compromiso excretor, deben ser considerados como pacientes de alto riesgo.

Cada paciente, junto con los médicos que cuidan su enfermedad sistémica, debe ser informado de los posibles riesgos añadidos por usar estas drogas.

PROTOCOLO DE DESPISTAJE

El protocolo que se propone ha sido consensuado en el Hospital Universitario de Canarias entre el Servicio de Oftalmología y los Servicios de Reumatología, Dermatología y Medicina Interna

Todos los pacientes que comienzan a tomar terapia con hidroxiquina o cloroquina deben tener un examen básico dentro del primer año para documentar alguna complicación en las condiciones oculares y el establecimiento de un registro del aspecto del fondo de ojo y del campo visual. Se podrá comenzar el tratamiento sin el estudio ocular previo, si existe el compromiso por parte del Servicio de Oftalmología de realizarlo dentro del primer año de toma de la medicación.

El riesgo de toxicidad durante los primeros cinco años de uso en estos pacientes es extremadamente bajo, de tal manera que en éste período nosotros sugerimos un único despistaje mediante los procedimientos del examen oftálmico básico (agudeza visual, estado corneal, fondo de ojo en midriasis y rejilla de Amsler y campo visual macular).

Estos exámenes permiten también establecer el estado de riesgo (bajo o alto), y aconsejar sobre el riesgo de daño retiniano. Este consejo debe ir documentado explícitamente en la historia clínica.

Exploraciones básicas para todos los pacientes (de bajo riesgo o que inician tratamiento)

1. Un examen oftalmológico completo incluye la mejor agudeza visual corregida y un estudio extenso de córnea y retina. En cada uno de los exámenes de cornea y de retina debe hacerse dilatación pupilar, mientras que otros test son opcionales.

2. Rejilla de Amsler, para detectar anomalías subyacentes. Estos test son importantes porque pueden revelar un déficit funcional en un estadio en el que los cambios pigmentarios son todavía poco claros. Los estudios con rejilla en rojo pueden ser utilizados para detectar la «premaculopatía». Con ella se miden los 10 grados centrales de la mácula.

Hay que realizarla con la mejor iluminación posible y con la corrección para cerca si el paciente la utiliza. Se le pide al paciente que la coloque a 30 cm, que fije en el punto central y se le pregunta si observa las cuatro esquinas de la cuadrícula, si hay alguna línea distorsionada y si observa alguna mancha dentro de la cuadrícula.

3. Campimetría de umbrales maculares. Nos servirá como referencia futura.

4. Test de colores opcional. Puede ser usado para screening tardío.

5. Fotografía del fondo de ojo (retinografía). Aunque hay quien la considera opcional, creemos que es conveniente, sobre todo si encontramos cambios pigmentarios (especialmente despigmentación macular), que pueden ser confundidos con toxicidad precoz, además nos servirá de referencia futura.

6. Angiofluoresceingrafía. En general no es necesario realizarla rutinariamente, pero deben ser considerada si hubiese una maculopatía subyacente que fuese necesario ser distinguida de toxicidad por antipalúdicos, o si el paciente tiene inusuales factores de riesgo que puedan predisponer a la toxicidad rápida y precoz.

7. ERG. Necesariamente debe ser realizado con técnica multifocal, para poder centrar el estudio a nivel macular; la técnica de campo completo nos informará sobre una afectación más difusa. Debe realizarse en todos los pacientes que superen los 5 años de medicación o que cumplan los criterios de alto riesgo.

Pacientes de alto riesgo (incluyendo todos los pacientes con más de cinco años de uso)

Los pacientes deben saber que el riesgo absoluto de toxicidad es todavía muy bajo.

Es recomendado un examen anual para cada uno de los pacientes con categoría de alto riesgo, si este estatus se alcanza por dosis diaria, tiempo de uso, o estado médico del paciente (nefropatía, hepatopatía, bajo peso, obesidad o alteración retiniana).

El riesgo puede no ser pequeño si se utilizan *altas dosis* (> 10 mg/kg), por ejemplo en las reacciones inmunológicas agudas; estos pacientes pueden necesitar estudios más precoces y más tempranos.

Pacientes que inician tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina con posibles *factores de riesgo* tales como *degeneración macular asociada a la edad, distrofia retiniana o enfermedades hepáticas y/o renales*, deben ser aconsejados con respecto a estos factores, y *pacientes que sobrepasen los cinco años de uso* debe decirse que necesitan exámenes de seguimiento más frecuentes, debiendo esto recogerse en la historia clínica.

Los exámenes anuales para pacientes de alto riesgo deben cubrir la exploración básica de los pacientes de bajo riesgo con otros que para ellos son opcionales.

Dependiendo del estado de riesgo y del número de años de uso de la medicación, el médico puede elegir la periodicidad para el campo visual y de la rejilla de Amsler o la obtención de fotografías del fondo de ojo para compararlos con la exploración clínica básica. Estos test son especialmente importantes para pacientes con cambios seniles u otras enfermedades oculares que pueden confundirnos con el diagnóstico de enfermedad medicamentosa (como por ejemplo DMAE, cataratas o glaucoma).

Los pacientes deben ser instruidos en el uso de la rejilla de Amsler, y deben ser informados de que acudan rápidamente a la consulta sin esperar a la próxima cita, si notan algún cambio en el estado visual.

Si se detectase signos de afectación ocular pasarían a otro escalón que a continuación expondremos.

Paciente con síntomas visuales sugestivos de hallazgos en fondo ojo

Si un paciente acude con síntomas visuales sugestivos de patología, o si en uno de los exámenes de despistaje aumenta la sospecha de toxicidad temprana, entonces es necesario un estudio más cuidadoso. Si los cambios en la rejilla de Amsler u otros síntomas visuales son comunicados, el fondo debe ser examinado y la rejilla de Amsler debe ser repetida así como el campo visual para confirmarlo. Si los hallazgos son dudosos o cuestionables, los pacientes deben ser advertidos de volver a control dentro de tres meses para reevalua-

ción. La electroretinografía multifocal puede proporcionar datos objetivos de la función de los fotorreceptores parafoveolares, por lo que se debe realizar una ERG multifocal central, dado que este resulta un test útil en despistaje precoz, incluso antes de que aparezcan alteraciones campimétricas.

PROTOCOLO DE DESPISTAJE DE TOXICIDAD POR ANTIPALUDICOS

La tabla I muestra los criterios de bajo y alto riesgo.

En la tabla II se reflejan los grupos de edad que deben tenerse en cuenta para determinar la frecuencia de los controles cuando el paciente está en tratamiento y no presenta clínica de maculopatía.

BIBLIOGRAFÍA

— Cambiaggi A. Inusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. Arch. Ophthalmol 1957; 57: 451-53.

Tabla I.

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Dosis	<6,5 mg/ kg hidroxclq. <3 mg/ kg cloroquina > 3 mg/ kg cloroquina	> 6,5 mg/ kg hidroxclq
Tiempo de uso	< 5 años	5 años
Hábito	peso medio	Obeso – Delgadez extrema
Enf. Renal/hepática	no	si
Enf. Retina	no	si
Edad	< 60 años	> 60 años

Tabla II.

Edad	Frecuencia de examen
20-29 años	al menos una vez durante los 5 primeros años
30-39 años	1º y 5º año
40-65 años	cada 2-4 años (1º y 3º año)
65 años o mayor	cada 1-2 años (1º, 3º y 5º año)

— Morsman CDG, Liversey SJ, Richards IM et al. Screening for Hydroxychloroquine: Is it necessary?

— Spalton DJ, Roe GMV, Hughes GRV. Hydroxychloroquine, dosage parameters and retinopathy. Lupus; 1993; 2: 355-8.

— Bernstein HN. Ocular safety of Hydroxychloroquine. Ann. Ophthalmol. 1987; 104: 139-44.