

Toxicidad ocular por antipalúdicos. Caracterización demográfica en nuestra serie de pacientes

Ocular toxicity of antimalarial drugs. Demographic characterization in our series of patients

RODRÍGUEZ GIL R¹, MIRANDA CABRERA MJ², ACOSTA ACOSTA B¹,
SOLE GONZÁLEZ L¹, DELGADO MIRANDA JL³, ÁLVAREZ MARÍN J²

RESUMEN

Objetivo: Caracterización demográfica de la población estudiada en consulta por posible toxicidad ocular asociada al uso de antipalúdicos. Determinación de la afectación ocular por derivados de cloroquina mediante medios clínicos básicos. Determinación de las lesiones maculares detectadas mediante campimetría ocular y tomografía de coherencia óptica (OCT).

-Material y método: Estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas pertenecientes a 97 pacientes, estudiadas por un sólo médico en el período comprendido entre el 1 de enero y 31 de diciembre de 2014. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de antipalúdico, dosis diaria, duración de tratamiento, enfermedad reumatológica, enfermedad concomitante, agudeza visual, queratopatía o maculopatía detectada en biomicroscopía, test de colores, estudio campimétrico y OCT.

Resultados: Se estudió un total de 97 pacientes (193 ojos), resultando la mayoría mujeres (83,5%), con una edad media de 52,9 años. El antipalúdico usado con mayor frecuencia fue la hidroxiclороquina (76,3%) para el tratamiento de 2 entidades principalmente: lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR) (78,4%), con una dosis media diaria de 309,6 mg. El tiempo medio de tratamiento fue de 59,6 meses. La agudeza visual media fue 0,9, apreciándose clínicamente queratopatía y maculopatía en el 16,5 y 20,6% de los casos, respectivamente. Se efectuó test de colores en el 96,9% de los pacientes. Por último, se realizó campimetría en el 28,9% y OCT al 35,1% de pacientes, detectándose maculopatía en el 24,7%.

Conclusiones: La frecuencia de toxicidad ocular por antipalúdicos es alta en nuestro estudio, asociado principalmente a hipertensión arterial y nefropatía. Es importante la realización de pruebas diagnósticas para evitar lesiones retinianas irreversibles

Palabras clave: Antipalúdicos, maculopatía, diagnóstico.

Servicio de Oftalmología. Sección de Órbita, Oculoplástica y Vía lagrimal. Unidad de Neurooftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

¹ Licenciado en Medicina.

² Diplomado Universitario en Enfermería (D.U.E.).

³ Doctor en Medicina.

Correspondencia:

Rodríguez Gil, Ruymán

Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Ctra. Rosario n.º 145

38010 Santa Cruz de Tenerife

gilorio_79@hotmail.com

SUMMARY

Objective: Demographic characterization of the population studied in consultations for potential ocular toxicity associated with the use of antimalarials. Determination of ocular involvement from chloroquine derivatives by basic clinical means. Determination of macular lesions detected by visual field testing and optical coherence tomography (OCT).

Material and Method: Retrospective review of medical records belonging to 97 patients studied by one doctor from January 1st and December 31st, 2014. The following data were collected: age, sex, type of antimalarials, daily dose, duration of treatment, rheumatic disease, concomitant disease, visual acuity, keratopathy or maculopathy detected by biomicroscopy, color test, visual field examination and OCT.

Results: A total of 97 patients (193 eyes) were studied, mainly women (83.5%), with an average age of 52.9 years. The most frequently used antimalarial drug was hydroxychloroquine (76.3%) for the treatment of two pathologies: systemic lupus erythematosus (SEL) and rheumatoid arthritis (RA) (78.4%), with an average daily dose of 309.6 mg. The mean treatment time was 59.6 months. The visual acuity was 0.9, detecting clinical keratopathy and maculopathy in 16.5 and 20.6% of the cases, respectively. Color vision testing was performed in 96.9% of the patients. Finally, perimetry was done in 35.1% of patients, and OCT in 28.9%, detecting maculopathy in 24.7%.

Conclusions: The frequency of ocular toxicity for antimalarials in our study is high, and is mainly associated to high blood pressure and nephropathy. It is important to perform diagnostic techniques in order to avoid irreversible retinal damage.

Key words: Antimalarials, maculopathy, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La cloroquina (CQ) y su análogo, la hidroxicloroquina (HCQ), han sido fármacos utilizados ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades reumatológicas. Entre los posibles cuadros de toxicidad ocular, destaca la retinopatía por cloroquina, que se caracteriza por la aparición de una maculopatía bilateral con escotomas paracentrales que preceden a la aparición de una imagen fundoscópica «en ojo de buey», consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR) rodeado por un halo de hiperpigmentación (fig. 1).

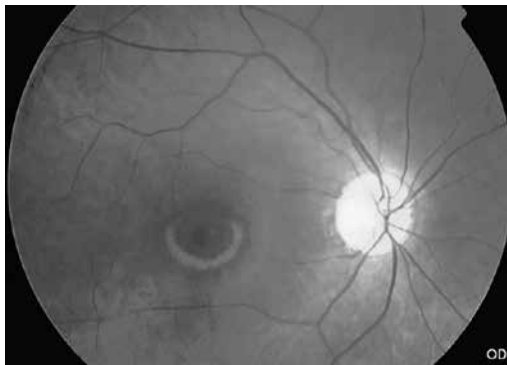


Fig. 1:
Retinografía de
maculopatía «en
ojo de buey».

Esta imagen suele indicar un estadio irreversible de daño visual.

La toxicidad retiniana por uso de cloroquina fue descrita en 1959 por Hobbs; mientras que la descripción de la toxicidad por hidroxicloroquina se produjo en 1963 por Braun – Vallon. Esta retinopatía por cloroquina se caracteriza por la aparición de una maculopatía bilateral con escotomas paracentrales y una imagen «en ojo de buey» en la exploración fundoscópica, consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR) rodeado por un halo de hiperpigmentación (1). Dado que en un principio la fovea no se ve afectada, la agudeza visual (AV) suele estar conservada. Si el tratamiento se prolonga, el daño puede extenderse a la fovea, afectando la AV central. Puede implicar a toda la retina, generando pérdida de visión periférica y nocturna. Cuando aparece la imagen en «ojo de buey» el proceso es prácticamente irreversible.

El mecanismo de toxicidad de estas sustancias no se conoce bien. Los antipalúdicos se unen a la melanina y se concentran en el EPR de forma superior a otros tejidos, lo cual explica la toxicidad retiniana. En cultivos celulares se ha evidenciado que la cloroquina

impide la unión del autofagosoma al lisosoma en el EPR, lo que conduce a una acumulación de material no digerido (lipofuscina), y posteriormente muerte celular. Estudios efectuados en humanos indicaban que las células del EPR llenas de cloroquina unida a la melanina migraban y se acumulaban en la capa nuclear y plexiforme externa. Así, sugerían que en primer lugar ocurría una alteración del metabolismo del EPR y daño en la actividad fagocítica de los discos del segmento externo de los fotorreceptores (FR), lo que conllevaría una degeneración de estos. Posteriormente, estudios en primates demostraron cambios histopatológicos en las membranas citoplasmáticas de las células ganglionares (CGG) y de los FR, sugiriendo que la lesión se inicia en estas células y luego afectaría al EPR. Estos estudios fueron apoyados por el menor grosor de la capa de CGG en pacientes con retinopatía por cloroquina incipiente. El acúmulo de antipalúdicos persiste en el EPR años después de cesar su administración, lo cual explica la ausencia de mejoría, e incluso el avance de la retinopatía al cesar el tratamiento. En cuanto a la preferencia de afectación macular se sugiere que la absorción de la luz o alteraciones en el metabolismo de los conos intervienen en el desarrollo de esta maculopatía (2).

Durante los últimos años se ha intentado establecer protocolos de despistaje de cara a evitar los importantes efectos secundarios oculares derivados del uso de los antipalúdicos. Así, se han postulado varios factores de riesgo asociados al desarrollo de esta entidad, como la edad, enfermedad sistémica (renal o hepática asociada), retinopatía o maculopatía concurrente, duración del tratamiento, dosis diaria o acumulativa, etc. (3). Del mismo modo, se han propuesto diversas exploraciones recomendadas para la detección de los efectos secundarios de estos fármacos. Así, se han considerado la exploración básica y la campimetría central 10 – 2 como exploraciones necesarias, acompañadas de al menos una de las siguientes: SD-OCT, autofluorescencia (AF) o electroretinograma multifocal (ERG-mf) (2).

En este trabajo se caracteriza demográficamente al grupo poblacional sometido a tratamiento con derivados de cloroquina, intentando determinar el grado de riesgo al que se ve expuesto. En él se han registrado las

lesiones apreciadas mediante técnicas diagnósticas básicas y mediante pruebas complementarias, las cuales se van imponiendo en la actualidad de cara detectar precozmente las lesiones asociadas, previniendo así lesiones que puedan resultar irreversibles.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas pertenecientes a 97 pacientes tratados con antipalúdicos. Todos los pacientes se evaluaron por un único oftalmólogo de forma sistemática en el período comprendido entre el 1 de enero y 31 de diciembre de 2014. Se incluyeron pacientes remitidos para screening inicial, así como pacientes de controles sucesivos, presentasen lesiones o no. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 14 años, con patología reumatológica que requirieron tratamiento con antipalúdicos. Se excluyeron pacientes cuya patología ocular impidiera el estudio macular de forma adecuada (2 casos: membrana epirretiniana, esquisis retiniana por miopía magna).

Mediciones

Se registró en todos los pacientes la edad, sexo, tipo de antipalúdico utilizado, dosis diaria, duración del tratamiento, enfermedad reumatológica, enfermedad concomitante (haciendo énfasis en hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), nefropatía, hepatopatía y estado nutricional obtenido a través del índice de masa corporal (IMC)). Se determinó en consulta la mejor agudeza visual corregida (AVmc), existencia o no de queratopatía (córnea verticilata) o maculopatía detectada en biomicroscopía efectuando midriasis en todos los pacientes, y test de colores (mediante test de Fansworth). Por último, en pacientes con toxicidad ocular sospechada en consulta se realizó estudio campimétrico automatizado central (Humphrey Visual Field 10 – 2 Analyzer; Humphrey Instruments Inc, San Leandro, CA) y OCT macular - spectral domain con el protocolo de estudio de cubo macular 512 x 128 (Cirrus HD System; Carl

Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA). Se definió como maculopatía campimétrica la existencia de escotomas centrales o paracentrales en campimetría (fig. 2). Por otro lado, se definió como maculopatía en OCT la alteración en

las capas más externas de la retina, mostrando hiperreflectividad subfoveal o interrupción de la banda elipsoide (IS/OS) (fig. 3), o la alteración cuantitativa en el espesor del anillo perifoveal interno del mapa macular ETDRS (4) (fig. 4).

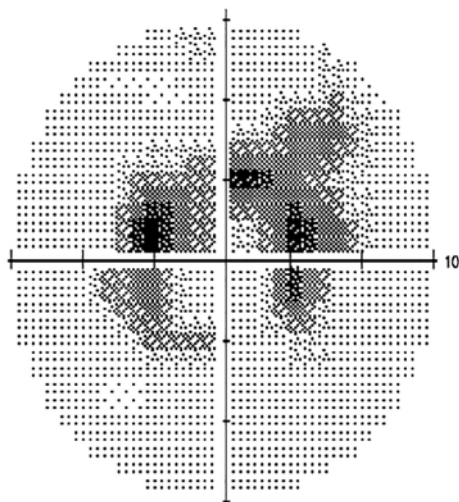


Fig. 2: Defecto anular en perimetría 10-2.

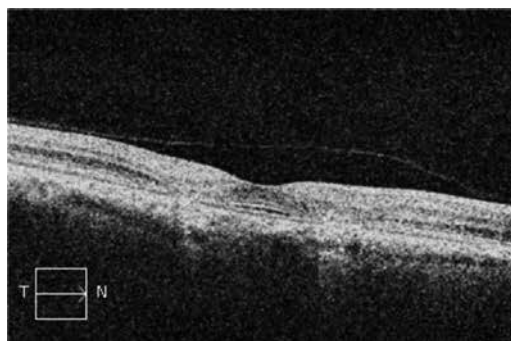


Fig. 3: OCT sd con defecto en la capa de elipsoides IS/ OS «en platillo volante».

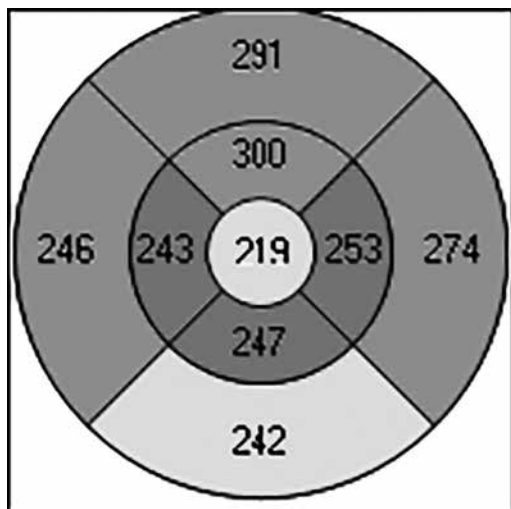


Fig. 4: OCT con defecto en anillo paracentral inferior en mapa macular EDTRS.

RESULTADOS

Las características demográficas de los pacientes se exponen en la tabla 1. Se han estudiado a 97 pacientes (193 ojos), con una edad media de $52,9 \pm 13,9$ años, en su mayoría mujeres (83,5%). El 76,3% de los pacientes se encontraba en tratamiento con hidroxiquina, a dosis medias diarias de $309 \pm 105,9$ mg; mientras que el 23,7% de los pacientes se trató con cloroquina a dosis medias de $251 \pm 106,7$ mg/día. El tiempo medio de tratamiento fue de $59,6 \pm 50,6$ meses (mediana 44).

Las principales enfermedades reumatológicas responsables fueron el LES (41,23%) y la AR (37,11%). Otras causas importantes fueron el Síndrome de Sjögren (10,3%) y la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) (4,12%).

El análisis de patología concurrente demostró que el 47,4% de la muestra era hipertensa, un 14,43% había desarrollado nefropatía, un 13,4% era diabético y un 8,24% era

Tabla 1

	Muestra	Sospecha maculopatía
n	97	24
Edad	$52,9 \pm 13,9$	$51,21 \pm 12,7$
HCQ	76,3%	62,5%
CQ	23,7%	37,5%
Dosis HCQ	$309 \pm 105,9$ mg	$310,7 \pm 107,7$ mg
Dosis CQ	$251 \pm 106,7$ mg	$244,4 \pm 63,4$
LES	41,23%	54,2%
AR	37,11%	45,8%
Sjogren	10,3%	0
EMTC	4,1%	0
HTA	47,4%	50%
DM	13,4%	12,5%
Nefropatía	14,43%	25%
Hepatopatía	8,24%	8,3%
IMC	$28,57 \pm 8,29$	30,02

hepatópata. El IMC promedio obtenido fue $28,57 \pm 8,29$ (sobrepeso).

La AVmc fue 0.9, detectándose queratopatía en forma de córnea verticilata en 16 pacientes (16,5%). El estudio fundoscópico puso de manifiesto la existencia de sospecha de alteración pigmentaria retiniana en 20 pacientes (20,6% de los casos). Se efectuó test de colores al 96,9% de los pacientes, resultando sospechoso de presentar patología en el 20% de los mismos, detectándose en un 52,6% una tritanomalía, seguido en un 26,3% de un trastorno inespecífico.

A los pacientes que presentaron sospecha de toxicidad por derivados cloroquinicos se les amplió el estudio efectuándose campimetría en 27 casos (28,9%) y SD-OCT macular en 33 casos (35,1%). Dentro de este grupo de pacientes sospechosos, el campo visual mostró alguna alteración en forma de escotoma central o paracentral en 18 casos (66,7%). En cambio, en la OCT se detectó alguna anomalía en el 69,7% (23 casos), ya sea a nivel cualitativo como a nivel cuantitativo; resultando sólo el 21,21% normal. El espesor medio central fue $252,26 \pm 28,74$ micras.

Si incluimos los casos diagnosticados de maculopatía mediante campimetría y OCT obtenemos 24 pacientes (24,7%). En este subgrupo la mayoría de pacientes resultaron mujeres de 51,21 años, en tratamiento con HCQ (62,5%) a consecuencia de LES o AR. La dosis media de HCQ fue de $310,7 \pm 107,7$, mientras que la de CQ es $244,4 \pm 63,4$, resultando tratados durante $75,25 \pm 55,7$ meses (mediana 64 meses). El perfil de patología concurrente en estos pacientes nos indica el padecimiento de HTA (50%), nefropatía (25%), DM (12,5%) o hepatopatía (8,3%). El análisis de IMC fue de 30,02. Dentro de este subgrupo, el 58,3% mostraron alteraciones tanto en campimetría como en OCT; resultando diagnosticados sólo con OCT el 20,83% y mediante campimetría otro 20,83%.

DISCUSIÓN

Los antipalúdicos, como cloroquina y su análogo, la hidroxicloroquina, han sido, a partir de su descubrimiento como tratamiento para la malaria, fármacos utilizados ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades reumatológicas, como el lupus erite-

matoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y lupus discoide (LED)... En concreto, la HCQ ha extendido su uso dada su eficacia y menor toxicidad.

A pesar de existir gran cantidad de personas en tratamiento con antipalúdicos el riesgo de aparición de toxicidad ocular es bajo, incluso tras varios años de uso. Existen series reportadas que estiman la incidencia en el 0,5%, produciéndose un aumento de la prevalencia a partir del 5.º-7.º año de utilización, en el que alcanzaría un 1%. Así, se ha estimado un mayor riesgo de toxicidad asociado a la dosis acumulativa (1000g de HCQ, que se alcanzaría en 7 años a dosis habituales de 400 mg/día y 460 g de CQ, que se alcanzaría a una dosis de 250 mg/día). Otros factores de riesgo son las enfermedades renales o hepáticas (ya que tanto riñón como hígado intervienen en la excreción de los metabolitos de los antipalúdicos), edad (>60 años; ya que los cambios metabólicos retinianos asociados a la edad predispondrían a la toxicidad) y enfermedad retiniana subyacente (se sugiere incluso que los hallazgos de la retinopatía precoz se producen con mayor frecuencia en pacientes con alteraciones pigmentarias preexistentes).

Las características demográficas de nuestro estudio nos definen a una población de riesgo medio presentando una edad, predominio sexual, proporción de pacientes tratados con HCQ y patología reumatológica de base similar a la de a otras series. De este modo nos encontramos una población de edad intermedia, predominio femenino, con mayoría de pacientes con LES o AR, que resultaron tratados en un 76% con HCQ a las dosis habituales. Tal y como indica la bibliografía la AV se mantiene en rangos elevados (0.9), dado que en la mayoría de casos el daño retiniano no implica inicialmente a la fovea.

El aspecto más destacable es que nuestra muestra registra una prevalencia muy elevada (24,7%) si la comparamos con otras series (5). El principal factor asociado a esta elevada prevalencia podría ser un posible sesgo de selección, ya que se han incluido tanto pacientes nuevos que se incorporaban al screening por el comienzo de tratamiento con derivados cloroquinicos, como los que estaban en seguimiento por detección previa de alguna forma de maculopatía. Por otro lado, un factor importante a considerar en relación a esta elevada prevalencia, es la clasificación como

maculopatía en OCT, no sólo a través del daño en la capa de elipsoides IS/OS, sino utilizando nuevos criterios, como es la afectación del espesor del anillo perifoveal interno del mapa macular ETDRS (4), circunstancia que no se daba en otros estudios. Un análisis más detallado de este aspecto podría haber incidido en una detección más precoz de esta patología.

Otra circunstancia a considerar es la técnica utilizada para el diagnóstico. Estimamos la combinación de campimetría y OCT ideales para el mismo en nuestro medio, ya que ha permitido la detección conjunta en un 58,3%, permitiéndonos complementar el componente subjetivo de la información ofrecida por la campimetría y la necesidad de colaboración por parte del paciente a través de la información objetiva proporcionada por la OCT. Del mismo modo, cabe reseñar el diagnóstico en un 42% sólo a través de una de las técnicas.

Si nos centramos en el tiempo de tratamiento y nos comparamos con una serie a nivel nacional [Palma et al, (6)], encontramos un mayor tiempo de tratamiento con derivados antipalúdicos en nuestra muestra. En relación al tiempo de seguimiento medio (59 meses) muchos autores consideran la posibilidad de una mayor incidencia a partir de los 5 años de uso. Es destacable la elevada prevalencia de nuestra muestra si lo comparamos con nuestro tiempo de seguimiento, lo cual podría deberse a un sesgo al analizar historias clínicas en los que el registro del comienzo de tratamiento con el mismo pueda no ser fiable.

Del mismo modo, con respecto a esa serie, destacamos la gran diferencia en cuanto a la proporción de hipertensos y nefrópatas / hepatópatas en nuestra serie, lo cual podría condicionar decisivamente en una mayor proporción de pacientes afectados. Destacamos especialmente la proporción de nefrópatas en pacientes con maculopatía (25%), en los que la eliminación de metabolitos se encontraría alterada, ya que en dicha serie no aparecía ningún paciente afectado por nefropatía o hepatopatía. Al igual que en esa serie el principal factor de riesgo detectado es la HTA, factor que puede afectar a la retina a través del estrés oxidativo y disfunción endotelial generada.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio registra una mayor frecuencia de pacientes con maculopatía por cloroquina respecto a otras series analizadas, aunque de características demográficas similares a las descritas en esas series. Resaltamos la importancia de un estrecho seguimiento de aquellos pacientes que de forma concurrente padezcan de HTA o enfermedad renal, por su mayor asociación con toxicidad macular por cloroquina.

Asimismo, destacamos la necesidad de efectuar estudios complementarios de forma seriada como OCT y CV 10-2, ya que en muchos casos el daño detectado es previo a la detección clínica fundoscópica. En particular, subrayamos la realización de la OCT, que puede ser realizada rápidamente en consulta, y su análisis detallado, que podría manifestar signos de maculopatía por cloroquina incluso previos a los que aparecen en campimetría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elder M, Rahman AMA, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1729-1733.
2. Marmor MF, Kellner U, Lai T, Lyons J, Mieler W. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophtalmology* 2011; 118: 415-422.
3. 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: 775-784.
4. Cukras C, Huynh N, Vitale S, Wong W, Ferris III F, Sieving P. Subjective and objective screening test for hydroxychloroquine toxicity. *Ophtalmology* 2015; 122: 356-366.
5. Browning D. Impact of the revised American Academy of Ophthalmology Guidelines Regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 418-428.
6. Palma D, Rubio E, Soro S, Reyes M. Toxicidad retiniana por antipalúdicos: frecuencia y factores de riesgo. *Reumatol Clin* 2013; 9 (5): 259-262.