

Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología

EDITOR

José Rosas Gómez de Salazar

COEDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Miguel Belmonte Serrano

María Isabel Tevar Sánchez

COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Isabel Ibero Díaz

José Ivorra Cortés

Vega Jovaní Casano

Antonio José Lozano Saez

Mauricio Mínguez Vega

José Román Ivorra

Gregorio Santos Soler

Francisca Sivera Mascaró

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN

Alba

DEPÓSITO LEGAL

V-1350-1993

SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

SOCIEDAD VALENCIANA
DE REUMATOLOGÍA

Presidente Javier Calvo Catalá

Secretaria: Cristina Campos Fernández

Tesorera: Amalia Rueda Cid

Vicepresidenta: Emma Beltrán Catalán

Vocal Alicante: Gregorio Santos Soler

Vocal Castellón: Vicente Vila Fayos

Vocal Valencia: José Ivorra Cortés

Presidenta electa: Pilar Trenor Larranz

Avda de la Plata, nº 20

46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

Prevención de la toxicidad ocular por antipalúdicos

BELTRÁN CATALÁN E¹, MARTÍNEZ-COSTA PÉREZ L², NÚÑEZ MONJE V², MURCIA BELLO C², VERDEJO GIMENO C², ROMÁN IVORRA JA³¹Servicio de Reumatología y Metabolismo Oseo - Hospital General Universitario - Valencia²Servicio Oftalmología - Hospital Dr. Peset - Valencia³Servicio de Reumatología - Hospital La Fe - Valencia

Correspondencia: Emma Beltrán Catalán - Servicio de Reumatología y Metabolismo Oseo - Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces 2 - 46014 Valencia

✉ beltran_emm@gva.es**L**

os fármacos antipalúdicos, sobre todo Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ) se utilizan habitualmente para el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas y dermatológicas. Su principal efecto adverso es la toxicidad retiniana, que en los casos más severos conduce a una maculopatía irreversible que incluso puede progresar tras la retirada del medicamento. La eliminación completa del fármaco tras su supresión se prolonga entre 3 y 6 meses. Actualmente no existe una prueba diagnóstica de referencia que permita identificar los casos precozmente, y esto ha generado controversia a la hora de hacer recomendaciones sobre cómo realizar el cribado de la afectación ocular en los pacientes sometidos a este tratamiento. Los efectos secundarios

oculares parecen ser más severos si se utiliza Cloroquina, por lo cual este fármaco está siendo sustituido progresivamente por la Hidroxicloroquina. Sin embargo, la retinopatía ha sido descrita también en pacientes bajo tratamiento con este último fármaco, que fue comercializado en España en 2003.

La lesión típica de la toxicidad por antipalúdicos es una retinopatía pigmentaria que produce escotomas persistentes paracentrales en el campo visual cuando se estimula la retina con niveles supraumbral de luz blanca. Estos defectos se han observado a partir de los 9 meses de iniciar el tratamiento¹. En las fases precoces del daño retiniano, se pueden encontrar lesiones campimétricas sin que se observen aparentemente cambios estructurales en la retina, por lo que el examen detallado del campo visual cobra una gran importancia antes de que se desarrollen cambios pigmentarios francos. La retinopatía establecida se caracteriza morfológicamente por una lesión hipopigmentada en anillo que casi siempre respeta el centro de la fovea, y que se ha denominado clásicamente maculopatía en ojo de buey. En estadios avanzados la lesión progresa hacia la periferia de la retina provocando atrofia difusa del epitelio pigmentario con mala agudeza visual, ceguera nocturna y pérdida severa del campo visual.

La incidencia de la retinopatía por antipalúdicos varía según las series consultadas. En general, se acepta que es raro encontrar toxicidad si la dosis administrada de CQ está por debajo de 3 mg/kg/día y la de HCQ por debajo de 6,5 mg/kg/día y la dosis acumulada es menor de 200 g, aunque con una dosis de 400 mg/día, la dosis acumulada de 200 g se alcanzaría al cabo de solamente 18 meses de tratamiento². Las distintas series dan una incidencia de retinopatía tóxica que varía del 0,1 al 4%, dependiendo de los criterios que se empleen para definir un caso como atribuible al fármaco y las pruebas diagnósticas empleadas en su detección, puesto que como se ha indicado anteriormente ninguna prueba se considera patrón de oro.

En un estudio transversal realizado por Lyons et al.³ se utilizó el electroretinograma

TABLA 1

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Dosis	< 6,5 mg/kg hidroxiclороquina	> 6,5 mg/kg hidroxiclороquina
	< 3 mg/kg cloroquina	> 3 mg/kg cloroquina
Dosis acumulada	HCQ < 200gr	HCQ > 1.000 gr CQ > 460 gr
Duración del tratamiento	< 5 años	> 5-7 años
Peso	Normopeso	Obesidad
Afectación renal o hepática	Ausente	Presente
Retinopatía concomitante	Ausente	Presente
Factores genéticos	Ausentes	Presentes
Edad	< 60 años	> 60 años

multifocal (ERGM). Estos autores encontraron que en un 50% de los pacientes sometidos a una dosis acumulada mayor de 1.250 g aparecían alteraciones electroretinográficas. La incidencia de alteraciones era 2,8 veces mayor en los pacientes por encima de esta dosis que entre los que recibían una dosis menor. Algunos pacientes con dosis diaria de 400 mg presentaron alteraciones en el ERGM. Otras publicaciones también han detectado casos de toxicidad a dosis bajas^{4,5}.

Entre los factores de riesgo para la aparición de retinopatía el más importante es la dosis diaria y acumulada, pero deben considerarse también la duración del tratamiento, la obesidad, la edad avanzada, la existencia de una retinopatía previa, la enfermedad renal y hepática, así como factores genéticos que predisponen a una mayor toxicidad por estos fármacos⁶. Para el cálculo de la dosis diaria debe considerarse el peso ideal, puesto que el fármaco se une muy poco a tejido graso, cerebral y óseo.

Puesto que en la actualidad no existe ninguna manera de predecir en qué casos va a existir daño retiniano, las directrices se basan en la detección precoz cuando las lesiones maculares son mínimas. En general se acepta que debe hacerse cribado de la toxicidad por Cloroquina e Hidroxiclороquina debido a los efectos devastadores que pueden tener sobre la capacidad visual

de los pacientes con progresión de la retinopatía incluso durante varios años tras suspender el tratamiento⁷. Sin embargo, algunos autores consideran que el coste-efectividad del cribado no está justificado debido a la baja tasa de casos positivos⁸. La relación coste-efectividad no ha sido estudiada sistemáticamente en ninguna de las directrices que se utilizan actualmente⁹. Tampoco hay acuerdo sobre cuántas revisiones oftalmológicas son necesarias en estos pacientes. La Academia Americana de Oftalmología (AAO) recientemente ha revisado en 2011¹⁰ sus recomendaciones del año 2002¹¹ para la prevención de la toxicidad ocular por antipalúdicos. También EULAR (European League Against Rheumatism)¹², en su Recomendación número 10 de la guía de monitorización de pacientes con lupus nos remite a seguir las directrices de la Academia Americana de Oftalmología.

Se recomienda una revisión oftalmológica basal completa antes de iniciar el tratamiento o dentro de los primeros 9-12 meses de uso del fármaco. Hay casos descritos en la literatura de toxicidad macular con dosis acumuladas bajas del fármaco y tiempos cortos de tratamiento. La exploración basal debería incluir, biomicroscopía y fundoscopia (con fotografías comparativas del fondo de ojo), agudeza visual, pruebas funcionales (campimetría automática estática de los 20 grados centrales

con estrategias de detección de alteración macular). Opcionalmente, si existen factores de riesgo o hallazgos anormales en las exploraciones previas, se recomienda la realización de pruebas más objetivas como son: una angiografía fluoresceínica del fondo de ojo, el electroretinograma multifocal (ERGM), la tomografía de coherencia óptica de mácula (OCT) y la Microperimetría.

La frecuencia de revisiones posteriores depende de la edad del paciente y de los factores de riesgo asociados. La empresa fabricante del medicamento recomienda revisiones oftalmológicas cada 3 meses, y la Academia Americana de Reumatología cada 6-12 meses. La Academia Americana de Oftalmología recomienda una valoración oftalmológica basal completa dentro del primer año de tratamiento, posteriormente, para el seguimiento de estos pacientes, diferencia en dos grupos según la presencia o no de factores de riesgo para la toxicidad macular. En ausencia de factores de riesgo aconseja repetir la valoración como mínimo a los 5 años y anualmente con posterioridad. En presencia de factores de riesgo la valoración debería ser anual. Siempre dejando una puerta abierta al criterio clínico y los hallazgos en las exploraciones complementarias para acortar el tiempo entre exploraciones.

En cuanto a qué prueba o pruebas son las que se deberían realizar para detectar precozmente toxicidad, tampoco hay un acuerdo.

- La fundoscopia con toma de imágenes para una comparación evolutiva no es una buena prueba para una detección precoz de la toxicidad retiniana, ya que la imagen característica en ojo de buey es un signo tardío y avanzado de toxicidad. La campimetría estática convencional con estrategias de detección de alteración macular parece ser la prueba diagnóstica considerada más eficaz. Se aconseja realizar el test de Humphrey 10-2 y es importante prestar atención a los pequeños cambios centrales o para-foveales.

- La angiografía fluoresceínica es menos sensible (porque las lesiones anatómicas aparecen a veces más tarde que los escotomas en el campo visual), pero es más específica puesto que descarta otras

maculopatías como causa de los síntomas visuales, sobre todo la degeneración macular asociada a la edad.

- El electroretinograma multifocal (ERGM) ha sido propuesto por algunos autores como prueba a realizar en todos los pacientes tratados, pero en ocasiones hay cambios electroretinográficos que no se confirman en exploraciones posteriores. Aunque es una buena prueba diagnóstica con alta sensibilidad y especificidad, no ha demostrado ser más sensible que la campimetría estática automática y no está disponible en todos los centros. En algunos programas de cribado se utiliza únicamente en casos con escotomas confirmados por campimetría y/o factores de riesgo asociados.

- Un estudio recientemente publicado¹³ indica el uso de la tomografía de coherencia óptica de alta velocidad y ultra alta resolución para detectar anatómicamente los casos de toxicidad en pacientes sintomáticos, pero esta prueba no parece tener mayor sensibilidad que el ERGM.

- Existe otra técnica denominada perimetría funduscópica (microperimetría) que podría ser útil en la detección precoz de la toxicidad por antipalúdicos. El uso de la esta técnica permite hacer una correlación exacta entre la lesión retiniana y la alteración funcional. Ello es posible realizando campimetría mientras se visualiza simultáneamente el fondo de ojo. Las enfermedades maculares provocan en ocasiones alteraciones en la fijación del paciente, que se vuelve inestable o cambia de localización. La perimetría funduscópica ha sido considerada una prueba de interés para determinar precozmente enfermedades que provocan atrofia del epitelio pigmentario macular como las formas atróficas de la degeneración macular asociada a la edad^{14,15}.

El pronóstico en estos casos pasa por la detección precoz, puesto que en las primeras fases de afectación funcional puede haber reversibilidad. Si los escotomas están establecidos no desaparecen al interrumpir el tratamiento, incluso puede progresar la retinopatía¹⁶. Afortunadamente la capacidad visual se altera poco si los escotomas son pequeños y no afectan al punto de fijación. El fármaco tarda entre 3 y 6

meses en desaparecer del organismo, por lo que es necesario hacer controles periódicos tras su interrupción hasta que el clínico considere que se ha llegado a una situación estable.

Hasta el momento, es controvertida la prueba diagnóstica más adecuada para realizar el cribado de estos pacientes, pero parece que la detección precoz se conseguiría estudiando con detalle el campo visual a nivel central, y probablemente asociando alguna prueba morfológica. Como conclusión podemos afirmar que la Cloroquina y la Hidroxicloroquina son ampliamente utilizados de manera crónica en enfermos reumáticos, aunque en ocasiones producen lesiones retinianas que pueden repercutir gravemente en la capacidad visual de los pacientes. La incidencia de maculopatía tóxica es grave afortunadamente muy poco frecuente, y la mayoría de países recomiendan hacer revisiones para descartar la afectación ocular en los pacientes que tomen estos medicamentos. Pero hacer revisiones oftalmológicas completas a todos los pacientes bajo estos fármacos cada 3-6 meses que incluyan en algunas revisiones exploraciones como la funduscopia en midriasis, la perimetría o la electroretinografía puede suponer costos de recursos humanos y técnicos inadmisibles en el sistema sanitario, dada la baja incidencia de déficits visuales severos. El coste eficacia de los programas de cribado no se ha estudiado, y algunos autores cuestionan su pertinencia. No hay ninguna prueba diagnóstica que se considere patrón de oro para la detección precoz de la pérdida visual. Casi siempre se recomienda incluir una perimetría macular. Tampoco hay acuerdo sobre si habría que revisar a todos los pacientes o solamente aquéllos que tengan añadidos factores de riesgo como la insuficiencia renal o hepática. En definitiva, existen todavía cuestiones sin resolver sobre cómo y cuándo detectar toxicidad ocular en los pacientes que toman estos medicamentos, que se utilizan en Reumatología desde los años 50.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol*. 1991;23:292-6.
- 2.- Grierson DJ. Hydroxychloroquine and visual screening in a rheumatology outpatient clinic. *Ann*

Rheum Dis. 1997 Mar;56(3):188-90.

- 3.- Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol*. 2007 May;143 (5):801-9.
- 4.- Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jul;122(7):973-81.
- 5.- Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Medical Journal*. 2006 Aug;12(4):294-304.
- 6.- Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*. 2001 Jun;131 (6):761-6.
- 7.- Silman A, Shipley M. Ophthalmologic monitoring for hydroxychloroquine toxicity: A scientific review of available data. *Pr J Rheumatol*. 1997;36(5):599-601.
- 8.- Coyle JT. Hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2001 Feb;108(2):243-4.
- 9.- Lee AG. Hydroxychloroquine screening. *Br J Ophthalmol*. 2005 May;89(5):521-2.
- 10.- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2): 415-22.
- 11.- 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 Jul;109(7):1377-82.
- 12.- Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, Cervera R, Doria A, Jayne D, Khamashta MA, Kuhn A, Gordon C, Petri M, Rekvig OP, Schneider M, Sherer Y, Shoenfeld Y, Smolen JS, Talarico R, Tincani A, van Vollenhoven RF, Ward MM, Werth VP, Carmona L. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74.
- 13.- Chang Gung Med J. 2001 May 24(5):329-34. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, 3rd, Monson B, Srinivasan V, Wojtkowski M, Reichel E, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007 Jun;125(6):775-80.
- 14.- Rohrschneider K, Becker M, Fendrich T, Kruse FE, Holz FG, Völcker HE. Fundus-controlled testing of retinal sensitivity and fixation in geographic atrophy associated with age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1995 36, S232.3.
- 15.- Midena E, Vujosevic S, Convento E, Manfre A, Cavarzeran F, Pilotto E, 2007b. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007 91:1499-1503.K.
- 16.- Wei LC, Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Progression of hydroxychloroquine retinopathy after discontinuation of therapy: Case report. *Chang Gung Med J*. 2001 May;24(5): 329-34.