

Impacto del nivel de hidroxycloquinina sobre el intervalo QTc del ECG, en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas reumáticas: estudio en vida real

C Raya-Santos (1), J Rosas (1), M Marco (2), A Pons (1), JC Cortés-Quiroz (1), MJ Shalabi (2), JM Senabre-Gallego (1), G Santos-Soler (1), M Lorente (1), JA Bernal (1), X Barber (3), y el Grupo AIRE-MB.

(1) Sección Reumatología, Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante). (2) Servicio de Enfermedades infecciosas, Hospital General Universitario de Elche (Alicante). (3) CIO-Universidad Miguel Hernández, Elche (Alicante).



OBJETIVOS

Analizar el impacto del nivel sérico de hidroxycloquinina (HCQ), sobre el intervalo QTc del ECG, en paciente con enfermedades autoinmunes sistémicas reumáticas (EASR), tratados con dicho fármaco de forma prolongada.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio: retrospectivo transversal.

Criterios de inclusión: Pacientes con EASR en seguimiento en las consultas de Reumatología del Hospital Marina Baixa (HMB), tratados con HLQ \geq 1 año, 200-400 mg/día.

Método: Se midió el nivel sérico de HCQ por cromatografía líquida y el intervalo QTc del ECG (Welch Allyn 200; Skaneateles Falls, New York, USA).

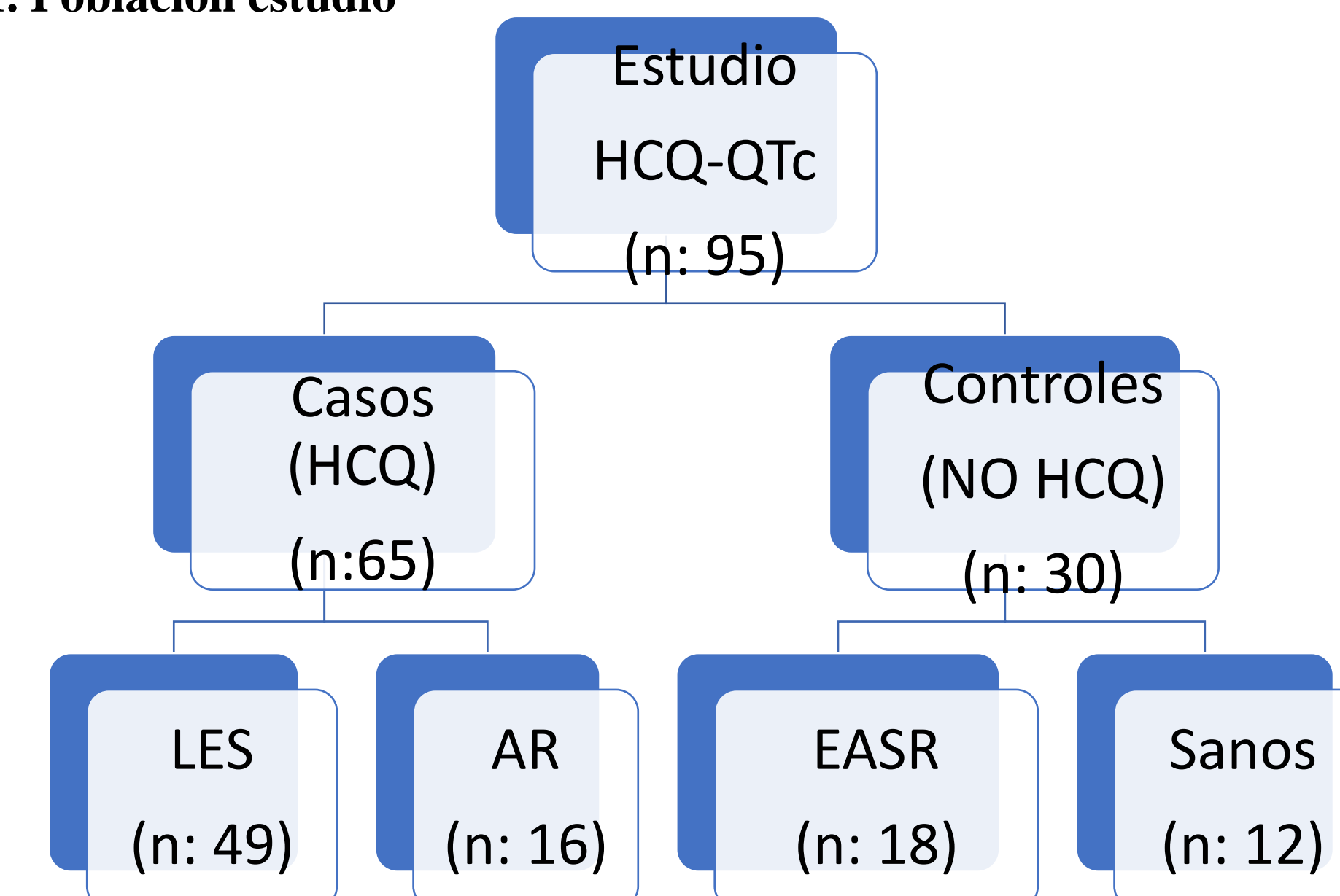
Variables recogidas:

- **Base datos específica**, en formato Excel.
- **Consentimiento informado**, para incluir los datos clínicos.
- **Datos epidemiológicos del paciente:** edad, sexo, peso, enfermedades concomitantes, tratamiento actual.
- **EASR:** diagnóstico, año de diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, datos clínicos y de autoinmunidad propios, tratamiento y dosis (especialmente corticoides, inmunosupresores y terapia biológica).
- **HCQ:** tiempo en tratamiento, toxicidad, síntomas (mareo, síncope) y nivel sérico.
- **ECG:** QTc y frecuencia cardiaca (FC).
- **Fármacos concomitantes con posible acción sobre QTc y TdP:** Posible (P: a dosis autorizadas no riesgo de TdP): paciente, Condicional (C: riesgo en determinadas circunstancias: dosis excesiva, interacciones)

Análisis estadístico. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas con distribución normal de datos como media y desviación estándar (DE). La prueba de chi-cuadrado (χ^2) y la prueba t de Student se usaron para comparar variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

RESULTADOS-1

Figura 1. Población estudio



RESULTADOS-2

Tabla 1. Características de los pacientes con QTc mayor o menor de 440 ms

	Casos (HCQ) N: 65 (%)	Controles (No HCQ) N: 30 (%)	P
Edad, media (DE)	58 (15)	53 (13)	0.10
Mujer, n (%)	63 (97)	26 (87)	0.07
QTc, media ms (DE)	429 (24)	406 (33)	0.001
Enfermedades pueden alargar QTc, n (%)	12 (18)	0	-
Frecuencia cardiaca, media (DE)	69 (10)	66 (10)	0.17
Peso, media (DE)	69 (15)	70 (13)	0.74
Factores riesgo QTc alargado / TdP			
• Enfermedad concomitante, n (%)	12 (18)	1 (3)	0.70
• Fármacos, n (%)*	29 (45)	8 (27)	0.36
Grupo P:	5/29 (17)	3/8 (37)	0.44
Grupo C:	24/29(83)	5/8 (63)	0.32

*Fármacos Grupo Condicional (C):	N (%)
Inhibidores bomba protones (Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol)	21 (32%)
Antidepresivos (Sertralina, Amitriptilina, Fluoxetina)	10 (15%)
Diuréticos: (Hidroclorotizida, Furosemida)	7 (11%)

**Fármacos Grupo Posible (P):

Tacrolimus	2
Famotidina	1
Mirabregón	1
Mirtazapina	1

*Fármacos Grupos Combinados:

P:	1 (2%)
C:	13 (20%)
P+C:	4 (8%)
C+C:	11 (17%)

Tabla 2. Comparación de los pacientes con nivel de HCQ mayor o menor de 100 mg/L

	QTc > 440 ms N: 23 (35%)	QTc \leq 440 ms N: 42 (65%)	p
Edad, media (DE)	64 (15)	56 (14.5)	0.007
Mujer, n (%)	22 (96)	40 (95)	0.85
QTc, media ms (DE)	454 (23.9)	416 (23.7)	0.0001
Síntomas, n (%)	4 (17)	4 (10)	0.77
Frecuencia cardiaca, media (DE)	74 (10.3)	67 (10.3)	0.016
Peso, media (DE)	69 (15.1)	67 (15.6)	0.61
Factores riesgo QTc alargado / TdP			
• Enfermedad concomitante, n (%)	4 (17)	4 (10)	0.77
• Fármacos, n (%)	14 (61)	15 (36)	0.18
HCQ			
• Dosis, media mg (DE)	209 (64.5)	229 (15.8)	0.15
• Mg/kg HCQ, media (DE)	2.91 (1.06)	3.43 (1.08)	0.07
• Años en HCQ, media (DE)	9.3 (6.6)	10.5 (6.5)	0.48
Nivel HCQ sérico, media mg/L (DE)	174.27 (94.6)	162.4 (80)	0.51

Figura 3. Nivel de HCQ sérico mayor o menor de 100 mg/L en pacientes tratados con el fármaco

	HCQ >100 mg/L N: 47 (72%)	HCQ \leq 100 mg/L N: 18 (28%)	p
Nivel HCQ, media mg/L (DE)	166 (94)	63 (96.5)	0.0001
QTc alargado, media ms (DE)	430 (24)	431 (23)	0.87
Dosis, media mg (DE)	221 (65)	208 (66.5)	0.48
Mg/kg HCQ, media (DE)	3.32 (1.1)	2.65 (1.08)	0.03
Años en HCQ, media (DE)	10.8 (6.8)	11.5 (6.9)	0.71
Peso, media kg (DE)	69 (15.3)	80 (15.2)	0.012

CONCLUSIONES

En pacientes con EASR tratados con dosis de mantenimiento de HCQ, cerca de 10 años de media:

1. En los pacientes tratados con HCQ, aunque normal, el nivel sérico del fármaco es significativamente superior a los controles
2. El nivel sérico de HCQ no se relaciona con alargamiento del QTc del ECG.
3. Cerca de la mitad de los pacientes siguen tratamiento con fármacos concomitantes que pueden provocar alargamiento QTc
4. El QTc se relaciona de forma significativa con la edad y la frecuencia cardiaca.
5. La EASR per se, no afecta al resultado del QTC.

Tabla 4. Enfermedades que pueden inducir alargamiento del intervalo QTc

Enfermedad	N
Hipotiroidismo	6
Cardiopatía isquémica/IAM	2
Fibrilación auricular	2
Hipertensión pulmonar	1
Insuficiencia renal	1