

Impacto del nivel de hidroxycloroquina 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), R Gallego-Campuzano (1), JC Cortés-Quiroz (1), MJ Shalabi (2), JM Senabre-Gallego (1), G Santos-Soler (1), L Pons-Canet (1), JA Bernal (1), X Barber (3), JA García-Gómez (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 hidroxycloroquina (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), Condicional (C: riesgo en determinadas circunstancias: dosis excesiva, interacciones). Definido (D: riesgo de TdP cuando se usa en indicaciones autorizadas).

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

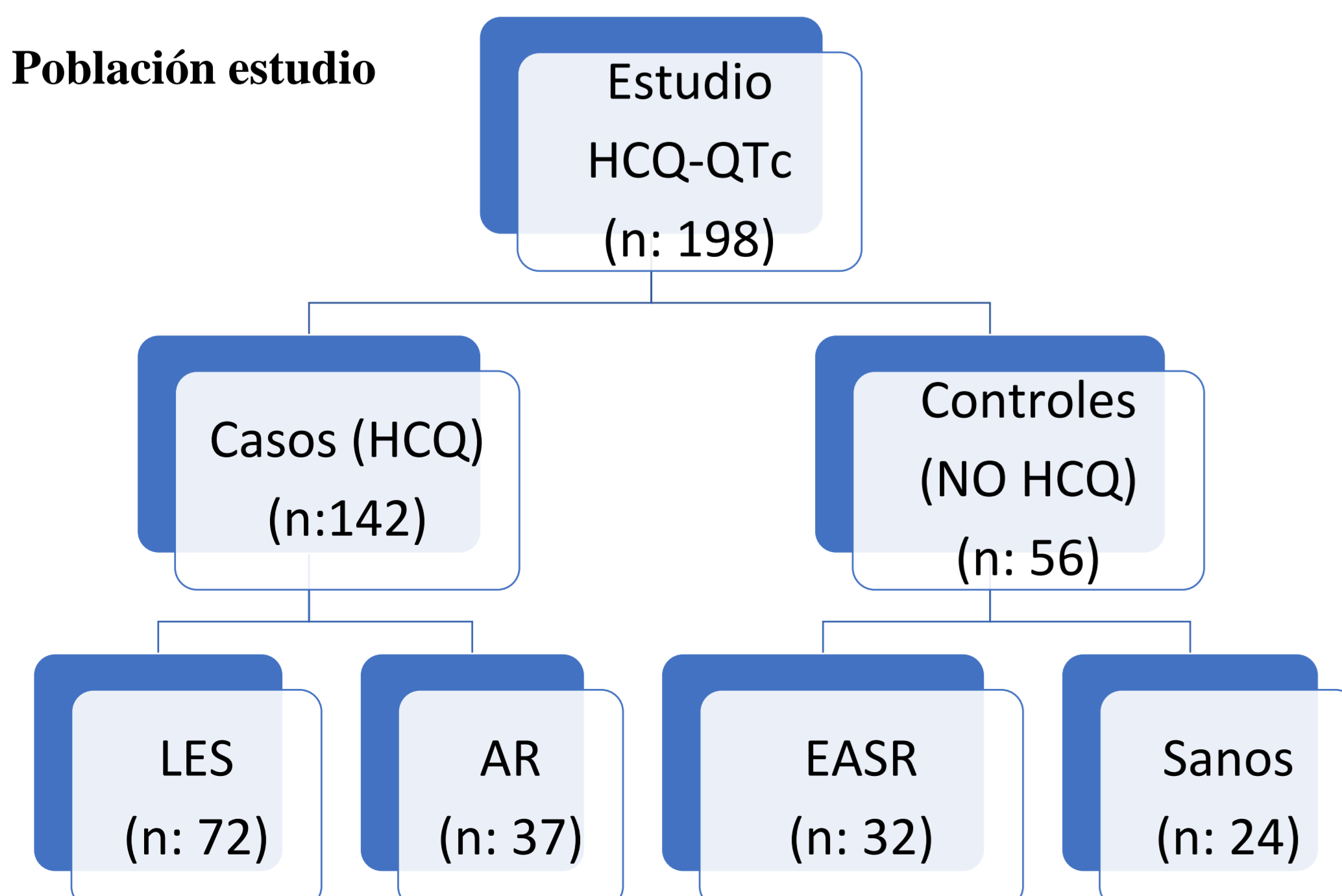


Tabla 1. Características de los pacientes: casos y controles

	Casos (HCQ) N: 142 (%)	Controles (No HCQ) N: 56 (%)	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			
• Enfermedad concomitante, n (%)	13 (9)	4 (7)	0.90
• Fármacos, n (%)*	76 (53)	12 (21)	0.04
Grupo P:	8 (11)	2 (16)	0.84
Grupo C:	68 (89)	10 (84)	0.64

*Fármacos Grupo Condicional (C):

Inhibidores bomba protones (Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol)	49 (68%)
Antidepresivos (Sertralina, Amitriptilina, Fluoxetina)	18 (25%)
Diuréticos: (Hidroclorotizida, Furosemida)	8 (11%)

**Fármacos Grupo Posible (P):

Tacrolimus	2 (30%)
Famotidina	1 (14%)
Mirabregón	1 (14%)
Mirtazapina	3 (42%)

*Fármacos Grupos Combinados:

P:	3 (8%)
C:	14 (40%)
P+C:	6 (17%)
C+C:	12 (35%)

Tabla 4, Enfermedades que pueden inducir alargamiento del intervalo QTc

Enfermedad	N=17
Hipotiroidismo	10 (58%)
Cardiopatía isquémica/IAM	2 (12%)
Fibrilación auricular	2 (12%)
Hipertensión pulmonar	2 (12%)
Insuficiencia renal	1 (6%)

RESULTADOS-2

Tabla 2. Comparación de los pacientes con QTc mayor o menor de 440 ms

	QTc > 440 ms N: 39 (27%)	QTc \leq 440 ms N: 103 (73%)	p
Edad, media (DE)	61 (14.4)	55 (14)	0.007
Mujer, n (%)	36 (92)	93 (90)	0.85
QTc, media ms (DE)	455.7 (14.8)	405(28)	0.0001
Síntomas, n (%)	5 (13)	5 (5)	0.69
Frecuencia cardiaca, media (DE)	75 (12)	71 (10.6)	0.016
Peso, media (DE)	70.4 (15.4)	68.5 (15.2)	0.61
Factores riesgo QTc alargado			
• Enfermedad concomitante, n (%)	4 (17)	7 (6)	0.94
• Fármacos, n (%)	27 (70)	49 (47)	0.06
HCQ			
• Dosis, media mg (DE)	246.5 (88.4)	244.6 (82.5)	0.15
• Mg/kg HCQ, media (DE)	3.61 (1.44)	3.68 (1.3)	0.07
• Años en HCQ, media (DE)	8.7(6.3)	8.2 (6.5)	0.48
Nivel HCQ sérico, media mg/L (DE)	192.5 (131.5)	182.3 (121.5)	0.67

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

	HCQ >100 mg/L N: 117 (82%)	HCQ \leq 100 mg/L N: 25 (18%)	p
Nivel HCQ, media mg/L (DE)	224.1 (116)	58 (28.4)	0.0001
QTc alargado, media ms (DE)	417 (34)	427.5 (28)	0.87
Dosis, media mg (DE)	250.4 (87.7)	220 (57.7)	0.033
Mg/kg HCQ, media (DE)	3.76 (1.4)	3.18 (1.0)	0.016
Años en HCQ, media (DE)	8.03 (6.4)	9.81 (6.4)	0.20
Peso, media kg (DE)	68.4 (15)	72 (16)	0.30

CONCLUSIONES

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

1. El nivel sérico de HCQ no se relaciona con prolongación intervalo QTc del ECG.
2. El QTc se relaciona de forma significativa con la edad y la frecuencia cardiaca.
3. El 40% de los pacientes con tratamiento prolongado con HCQ también reciben otros fármacos habituales que pueden influir en el QTc, sin embargo, no parece provocar síntomas de interés.
4. La EASR per se, no afecta al resultado del QTc.