

Hidroxiclороquina en el embarazo y la lactancia

Dres. Álvaro Danza*, Lilián Díaz†, Guillermo Ruiz-Irastorza‡

Resumen

El tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) durante el embarazo y la lactancia suele ser complejo e impone un desafío para los profesionales a cargo de este tipo de pacientes.

Hidroxiclороquina (HCQ) ha probado claros beneficios con un adecuado margen de seguridad en pacientes con este tipo de enfermedades.

Esta puesta al día tiene por objetivo describir la efectividad y seguridad de HCQ en el tratamiento de estas enfermedades durante el embarazo y la lactancia.

Se ha comprobado que el uso de HCQ durante el embarazo disminuye la actividad del lupus eritematoso sistémico, el riesgo de brote lúpico y los requerimientos de glucocorticoides durante el embarazo y la lactancia. Suspender el tratamiento con antimaláricos durante el embarazo es deletéreo para la madre y el feto.

No se han comprobado efectos teratogénicos ni daño retiniano inducido por HCQ en los hijos de madres expuestas a este tratamiento durante dicho período.

En conclusión, el tratamiento con HCQ durante el embarazo y la lactancia es efectivo y con un adecuado margen de seguridad, por lo que debe mantenerse su uso durante todo este período.

Palabras clave: HIDROXICLOROQUINA/uso terapéutico
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
EMBARAZO
LACTANCIA MATERNA

Key words: HYDROXYCHLOROQUINE/therapeutic use
LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC
PREGNANCY
BREAST FEEDING

* Profesor Adjunto de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE). Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay. Departamento de Medicina Interna de Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica (MUCAM). Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna. BioCruces Health Research Institute. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco (UPV) / Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU). Barakaldo, España.

† Profesora Titular y Directora de la Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Departamento de Medicina Interna de Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica (MUCAM).

‡ Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna. BioCruces Health Research Institute. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco (UPV) / Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU). Barakaldo, España.

Correspondencia: Dr. Álvaro Danza. Correo electrónico: alvarodanza@gmail.com

Recibido: 3/11/14

Aceptado: 20/3/15

Introducción

El tratamiento de pacientes durante el embarazo y la lactancia suele determinar preocupaciones en los médicos respecto a la seguridad de los medicamentos a ser empleados. Más aún cuando se trata de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o medicamentos de uso inhabitual para los profesionales involucrados directamente en el proceso asistencial de la madre y el recién nacido. Esta incertidumbre se incrementa por la relativa poca información disponible derivada de ensayos y estudios clínicos correctamente diseñados durante el período de gravidez y lactancia.

Sin embargo, y aun siendo cierta esta afirmación, existen medicamentos cuyo uso a lo largo del tiempo ha permitido objetivar razonablemente que los beneficios superan ampliamente los riesgos. Es el caso de hidroxiquina (HCQ), un antimalárico empleado desde hace más de 50 años en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES), en la artritis reumatoide (AR) y en otras EAS^(1,2).

El presente artículo tiene por objetivo poner al día la información disponible acerca de la efectividad y seguridad de HCQ durante el embarazo y la lactancia. La efectividad de un tratamiento alude a los beneficios terapéuticos que produce un medicamento en condiciones de uso habitual. Por su parte, la eficacia de un tratamiento se refiere a los beneficios terapéuticos que un medicamento determina en condiciones de uso ideal, como son los ensayos clínicos que, como se menciona anteriormente, no están disponibles para este medicamento durante el embarazo y la lactancia^(3,4). En efecto, la información analizada procede de reportes, series de casos y estudios observacionales en los cuales las condiciones de uso son comparables a la práctica clínica habitual y no las ideales de un ensayo clínico.

El mecanismo por el cual HCQ ejerce su efecto inmunomodulador es complejo, aceptándose que controla el proceso de autoinmunidad por varios vías, en los que se destaca su capacidad por interferir con la presentación de autoantígenos, bloquear la respuesta de linfocitos T inducida por antígenos, disminuir la producción de citoquinas inflamatorias, interferón alfa y gama y factor de necrosis tumoral alfa y, probablemente lo más relevante, su capacidad de inhibir la activación de los receptores Toll-like, involucrados en la inmunidad innata^(5,6).

Los beneficios del tratamiento con HCQ en el LES y en otras EAS han sido largamente confirmados en estos 50 años. En el caso particular del LES se ha comprobado un efecto beneficioso en disminuir la actividad de la enfermedad, el riesgo de desarrollar trombosis, neoplasias, infecciones, en mejorar el pronóstico de la nefropatía lúpica, provocando beneficios en relación con efectos me-

tabólicos sobre el perfil lipídico y glucémico, y, finalmente, varios autores han confirmado un efecto claro y favorable disminuyendo la mortalidad global en un orden de 20% a 40%⁽⁷⁾.

Los efectos adversos son escasos. Los más frecuentes son leves, incluyendo molestias gastrointestinales y prurito acuógeno que excepcionalmente determinan interrupción del tratamiento⁽⁸⁾. A nivel cardiovascular, los antimaláricos pueden determinar trastornos de la conducción y falla cardíaca, ambas complicaciones muy poco frecuentes con el uso de HCQ. El efecto adverso más temido es su potencial daño oftalmológico, específicamente retiniano. El mecanismo por el cual estos medicamentos pueden dañar la retina no está claramente establecido, pero se conoce que los antimaláricos se unen a la melanina de la capa epitelial pigmentada de la retina pudiendo afectar a conos y bastones. Existen lesiones precoces, denominadas premaculares, potencialmente reversibles. En caso de detectarse y suspender el tratamiento en ese momento permitiría evitar la progresión al extremo más temido e irreversible, la maculopatía en “ojo de buey”. La prevalencia de esta complicación con el tratamiento con HCQ es muy baja, en el orden de 1 a 3/1.000 pacientes expuestos durante los primeros cinco a diez años de tratamiento^(7,9).

En el embarazo, HCQ es considerado un medicamento de bajo riesgo. Los antimaláricos son bases débiles, excretándose en escasa medida por la leche materna⁽¹⁰⁾.

Efectividad y seguridad del tratamiento con hidroxiquina durante el embarazo y la lactancia

Varios autores han reportado los efectos protectores de HCQ durante el embarazo y la lactancia y su razonable margen de seguridad (tabla 1). Por otro lado, son bien conocidos los efectos deletéreos de la actividad lúpica durante el embarazo. Los niveles altos de actividad en cualquier trimestre aumentan la mortalidad perinatal y el riesgo de prematuridad. La reducción de la incidencia de los brotes lúpicos durante la gestación se asocia con mejor pronóstico del embarazo⁽¹¹⁾.

Los beneficios del tratamiento con HCQ durante el embarazo fueron confirmados en un estudio del grupo de la Universidad de Johns Hopkins, que comparó la evolución de 257 embarazos de 197 mujeres con LES. En 163 embarazos las madres no habían recibido HCQ, en 38 se suspendió previo a la gestación o en el primer trimestre, y en 56 se mantuvo durante toda la gestación. Los resultados obstétricos fueron similares en los tres grupos, no hubo diferencias en relación con las malformaciones fetales ni complicaciones neonatales. Sin embargo, las mujeres que no tomaban o que suspendieron el tratamiento con HCQ tuvieron el doble de frecuencia

Tabla 1. Principales observaciones de los estudios clínicos con hidroxicloroquina durante el embarazo

Autor	Nº de embarazos considerados	Embarazos bajo HCQ	Observaciones en pacientes que recibieron HCQ
Clowse et al ⁽¹²⁾	197	56	< actividad lúpica < nº de brotes < uso de glucocorticoides no malformaciones fetales
Levy et al ⁽¹³⁾	20	10	< actividad lúpica ausencia de brotes mejores resultados obstétricos (ver texto) no diferencias en examen auditivo u oftalmológico de los neonatos
Costedoat-Chalumeau et al ⁽¹⁴⁾	133	90	no diferencias en malformaciones fetales no diferencias en QTc no alteraciones visuales ni auditivas en los niños a 26 meses

de niveles altos de actividad lúpica y mayor frecuencia de brotes lúpicos durante la gestación. Además, el uso de HCQ se asoció con una disminución de los requerimientos de corticoides durante el embarazo, beneficio estadística y clínicamente significativo considerando sus potenciales efectos adversos⁽¹²⁾.

Un estudio prospectivo pequeño realizado en Brasil comparó la evolución de diez embarazos de madres con LES tratadas con HCQ contra diez no tratadas con HCQ. En el grupo que recibió HCQ se constataron menores niveles de actividad lúpica y no se observaron brotes durante la gestación. Los resultados obstétricos, incluyendo la edad gestacional al momento del parto o cesárea y el score de Apgar de los recién nacidos fueron mejores en el grupo HCQ aunque no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. Los niños fueron examinados entre el año y medio y los tres años de vida. No se encontraron diferencias en relación con el crecimiento y desarrollo. Tampoco se encontraron alteraciones en el examen auditivo u oftalmológico en ninguno de los dos grupos⁽¹³⁾.

La seguridad del tratamiento con HCQ durante el embarazo y la lactancia también se evaluó en un estudio del hospital Pitié-Salpêtrière de París, que comparó la evolución de 133 embarazos en 90 pacientes con EAS (69 con LES, de las cuales 20 cumplían criterios de síndrome antifosfolípido; 8 pacientes con síndrome de Sjögren primario y 13 con otras EAS) que habían recibido HCQ seis meses previos y durante toda la gestación, con 70 embarazos en 53 pacientes con EAS (41 con LES, 8 pacientes con síndrome de Sjögren primario y 4

con otras EAS), pero que no habían recibido HCQ desde los seis meses previos a la gestación ni durante esta. Los resultados obstétricos fueron similares, incluyendo la frecuencia y las características de las malformaciones fetales en ambos grupos. El estudio incluyó la realización de un electrocardiograma de control a las 72 horas del nacimiento, no observándose diferencias en los intervalos PR ni QT_c de los recién nacidos. De igual modo, en el seguimiento de los niños 26 meses después del nacimiento no se constataron alteraciones en el crecimiento ni en el desarrollo en ambos grupos, no observándose tampoco alteraciones visuales ni auditivas en los niños⁽¹⁴⁾.

El caso particular del potencial daño retiniano de los hijos de madres que recibieron HCQ durante el embarazo ha sido motivo de varias publicaciones. Ninguna de las series comprobó que la exposición in utero provoque alteraciones en el campo visual ni el test de colores en los niños^(15,16).

Otro aspecto a tener en cuenta en madres portadoras de anticuerpos anti-Ro/anti-La es el riesgo de desarrollar lupus neonatal y especialmente complicaciones cardíacas asociadas a este; 1% a 2% de estas madres podrán tener un hijo con un bloqueo cardíaco congénito (BCC), que se eleva a 18%-20% cuando una madre ya tuvo un hijo con esta complicación. Varias intervenciones terapéuticas han mostrado resultados modestos, cuando no nulos, acerca de la disminución de esta complicación⁽¹⁷⁾. Sin embargo, el tratamiento con HCQ parece ser de las pocas intervenciones potencialmente efectivas en la prevención de esta temida complicación. Un estudio multi-

nacional reciente que revisó 257 embarazos de madres que ya habían tenido un hijo con un BCC, constató que el tratamiento con HCQ redujo en 65% el riesgo de desarrollar un BCC aun luego de ajustar por varios factores de confusión⁽¹⁸⁾.

En resumen, el tratamiento con HCQ durante el embarazo y la lactancia en pacientes con LES y otras EAS es efectivo y seguro. Disminuye los niveles de la actividad del LES y el riesgo de brote durante la gestación. No se ha asociado con defectos congénitos ni con daño oftalmológico en el recién nacido. Debe mantenerse durante todo el embarazo y la lactancia, transmitiendo tranquilidad a la madre y a todo el equipo a cargo de la asistencia de estos pacientes. Sin perjuicio de ello, es deseable que en nuestro medio se estimule la realización de estudios de seguimiento de cohortes expuestas al tratamiento con HCQ para controlar la efectividad y especialmente la seguridad a lo largo del tiempo.

Abstract

Treating patients with systemic autoimmune diseases during pregnancy and breastfeeding may be complex and results in a challenge for professionals responsible for them.

There is evidence about the benefits of hydroxychloroquine (HCQ) with an adequate margin of safety in patients with this condition.

This update aims to describe effectiveness and safety of HCQ in the treatment of systemic autoimmune diseases during pregnancy and breastfeeding.

It has been proved that the use of HCQ during pregnancy reduces systemic lupus erythematosus (SLE) activity, the risk of a lupus flare up, as well as the requirements of glucocorticoids during pregnancy and breastfeeding.

Discontinuing antimalarial treatment during pregnancy is deleterious for both the mother and the fetus.

No teratogenic effects or retinal harm have been found to be caused by HCQ in the children of mothers exposed to this treatment during such period.

In conclusion, the treatment with HCQ during pregnancy and breastfeeding is effective and has adequate safety margins. Thus, it must continue to be used during this period.

Resumo

O tratamento de pacientes com doenças autoimunes sistêmicas (EAS) durante a gravidez e o aleitamento materno costuma ser complexo e se constitui como um desafio para os profissionais a cargo deste tipo de pacientes.

A hidroxicloroquina (HCQ) vem mostrando claros benefícios com uma adequada margem de segurança em pacientes com este tipo de enfermidades.

O objetivo desta atualização é descrever a efetividade e a segurança de HCQ no tratamento destas patologias durante a gestação e o aleitamento materno.

Foi comprovado que o uso de HCQ durante a gravidez reduz a atividade do lúpus eritematoso sistêmico, o risco de surto lúpico e as necessidades de glicocorticoides durante a gravidez e o aleitamento materno. Suspender o tratamento com antimaláricos durante a gravidez é deletério para a mãe e o feto.

Não foram comprovados efeitos teratogênicos nem dano retiniano induzido por HCQ nos filhos de mães expostas a este tratamento durante esse período.

Como conclusão, o tratamento com HCQ durante a gravidez e o aleitamento materno é efetivo e tem uma margem de segurança adequada, por isso seu uso deve ser mantido durante todo esse período.

Bibliografía

1. **Ruiz-Iratorza G, Danza A, Khamashta M.** Tratamiento del lupus eritematoso sistémico: mitos, certezas y dudas. *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 533-42.
2. **Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA.** Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008; 17: 271-3.
3. **Laporte J, Tognoni G.** Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: Laporte J, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p.1-23.
4. **Conde JL.** Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas. *Nefrología* 2002; (22)3: 219-22.
5. **Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G.** Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med.* 2014; 43: e167-e80.
6. **Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR.** Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43: 264-72.
7. **Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA.** Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 20-
8. **Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF.** The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1449-61.
9. **Stelton CR, Connors DB, Walia SS, Walia HS.** Hydroxychloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 895-8.
10. **Sammaritano L, Bermas B.** Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26: 354-60.

11. **Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M.** The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 514-21.
12. **Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M.** Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3640-7.
13. **Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al.** Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001; 10: 401-4.
14. **Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, et al.** Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3207-11.
15. **Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al.** Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358: 813-4.
16. **Osadchy AI, Ratnapalan T, Koren G.** Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2504-8.
17. **Buyon JP, Rupel A, Clancy RM.** Neonatal lupus syndromes. *Lupus* 2004; 13: 705-12.
18. **Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al.** Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76-82.