

# ¿Se pueden disminuir las dosis de hidroxiclороquina en pacientes con lupus en remisión prolongada?

Dres. Adriana Carlomagno\*, Gonzalo Silveira\*, Martín Rebella\*, José Mario Sabio†, Álvaro Danza\*

Sr. Editor

Por la presente remitimos a Ud. la siguiente carta al editor. El tema en cuestión surge de la preocupación de pacientes y colegas sobre la posibilidad de disminuir las dosis de hidroxiclороquina (HCQ) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que se encuentran en remisión mantenida.

En la presente carta discutimos algunos aspectos relevantes que estimamos deben considerarse a la hora de trazar un plan de descenso de las dosis de este medicamento.

En tal sentido, debe tenerse presente que el pronóstico a largo plazo del LES ha mejorado notoriamente en el último medio siglo, tanto en términos de sobrevida como de calidad de vida. La sobrevida ha pasado de ser de 50% en 1955, a los cinco años del diagnóstico, a 75% a los veinte años del diagnóstico en la actualidad<sup>(1)</sup>. La incorporación de la HCQ en el tratamiento del LES es una de las intervenciones terapéuticas que ha determinado mayor impacto en términos de mejoría del pronóstico a largo plazo<sup>(2)</sup>.

Por otro lado, al día de hoy, un número no despreciable de pacientes se mantienen en estado de quiescencia o remisión de la enfermedad por largos períodos. Si bien el concepto de remisión no está completamente definido en la literatura médica, se acepta que un 15% a 30% de los pacientes entran en una fase de quiescencia del LES<sup>(3)</sup>. Actualmente, lograr la remisión o los menores niveles de actividad posibles se ha vuelto un objetivo real del tratamiento<sup>(4)</sup>.

En los pacientes en los que es posible lograr ese estado de quiescencia de la enfermedad ¿cómo debemos continuar?, ¿debemos mantener el tratamiento de igual modo?

Aun cuando la HCQ presenta beneficios demostrados en el tratamiento del LES, dentro de los que se destaca disminución de la mortalidad, del riesgo de trombosis y cáncer, no está exenta de efectos adversos<sup>(5)</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son leves, transitorios y no requieren tratamiento (malestar gastrointestinal, erupción cutánea, prurito acuagénico, pigmentación cutánea, y cefalea). La mayor preocupación sigue siendo el desarrollo de retinopatía, que debe detectarse precozmente para evitar un daño retiniano irreversible<sup>(6)</sup>.

Publicaciones recientes muestran que el riesgo de retinopatía asociada al uso de HCQ depende fundamentalmente de las dosis acumuladas a lo largo del tiempo. De igual modo, se consideran factores de riesgo para su desarrollo la disminución del filtrado glomerular, presencia de retinopatía o maculopatía previa, uso de tamoxifeno, insuficiencia hepaticocítica, edad avanzada y factores genéticos<sup>(7)</sup>.

Por otro lado, The Canadian Hydroxychloroquine Study Group realizó dos estudios importantes en relación con la suspensión del tratamiento con HCQ. El primero de ellos (1991) evaluó a los pacientes a los seis meses desde la suspensión de la HCQ y el segundo (1998) evaluó a los pacientes a los 3,5 años desde la suspensión de la HCQ. El tratamiento con HCQ para ambos estudios no fue mayor de cinco años. Ambos ensayos fueron pioneros por cuanto demostraron que la suspensión temprana de la HCQ (antes de los cinco años desde su inicio) se asoció con una mala evolución del LES a corto y largo plazo, aumentando el riesgo de presentar brotes tanto en frecuencia como en severidad<sup>(8,9)</sup>.

En los pacientes estables, en remisión mantenida, se acepta que en algún momento de la evolución se puede suspender el tratamiento inmunosupresor. Se debe hacer de manera progresiva, en función de la respuesta clínica,

\* Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.

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

Recibido: 14/1/18

Aprobado: 16/1/18

analítica y los factores de riesgo de recaída. Se puede planificar luego de haberse completado un mínimo de 12 meses de remisión y por lo menos dos a tres años de tratamiento, realizándose un control estrecho durante los primeros cinco años, si bien sigue siendo un tema de debate<sup>(10)</sup>.

Sin embargo, con la HCQ no existe consenso en relación con cuándo ni cómo suspenderla. La confección de ensayos clínicos a largo plazo resulta metodológicamente difícil puesto que se requieren años de seguimiento. En términos generales, y en opinión de expertos, puede admitirse que en algún momento de la evolución se considere un descenso de las dosis.

Queda claro que para suspender o bien disminuir las dosis de un tratamiento con tantos beneficios y un perfil de efectos adversos favorable, como el caso de la HCQ, se debe ser muy cauteloso. En efecto, se debe ponderar, por un lado, el impacto en la mortalidad a largo plazo, y por otro, eventualmente el riesgo de retinopatía, estimado en 2% a diez años de tratamiento con dosis menores a 5 mg/kg de peso real (unos 300 mg/día). Si tenemos en cuenta que nuestra práctica habitual consiste en emplear 200 mg/día, es probable que el riesgo sea aún menor.

El equipo del grupo de Virgen de las Nieves en Granada (España), que lideran Juan Jiménez-Alonso y José Mario Sabio, ha adoptado la estrategia, en pacientes que llevan al menos cuatro o cinco años de remisión, tanto clínica como analítica, de iniciar un descenso paulatino, a razón de 200 mg/semana<sup>(11)</sup>.

Otro esquema que hemos adoptado consiste en disminuir las dosis a 200 mg tres veces por semana en los casos seleccionados en que la remisión está mantenida por un período superior a los cinco años en pacientes que en este período reciben únicamente HCQ. Es decir, deben haber suspendido glucocorticoides y otros inmunosupresores, mantenerse al menos cinco años en remisión clínica y analítica bajo tratamiento diario únicamente con HCQ para considerar, entonces, la disminución de la dosis de este último. En cualquier caso, es necesario considerar las preferencias de los pacientes y explicar detalladamente los beneficios y riesgos demostrados a largo plazo y la incertidumbre que genera suspender un tratamiento sin evidencia sólida para ello. Aun así muchos pacientes nos plantean su voluntad de disminuir las dosis. Este descenso de las dosis implica intensificar los controles en el primer año de seguimiento para evitar sorpresas y detectar precozmente recaídas.

En definitiva, nuestro punto de vista confirma que en el tratamiento del LES todavía existe una dosis de arte y otra de ciencia. Queda mucho por conocer.

## Bibliografía

1. **Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT.** Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35(11):2152-8.
2. **Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA.** Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008; 17(4):271-3.
3. **Gómez-Puerta JA, Pons-Estel BA, Cervera R.** Prolonged remission in SLE revisited: an old wine in a new bottle. *J Rheumatol* 2014; 41(9):1728-31.
4. **van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al.** Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6):958-67.
5. **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(1):20-8.
6. **Danza A, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Iratorza G.** Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Méd Chile* 2016; 144(2):232-40.
7. **Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF.** Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016; 123(6):1386-94.
8. **Canadian Hydroxychloroquine Study Group.** A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324(3):150-4.
9. **Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal JL, Cividino A, et al.** A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7(2):80-5.
10. **Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, et al.** Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6):1541-8.
11. **Jiménez-Alonso J, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Pasadas M, Aguilar-Huergo S, Jáimez L, et al.** Seguimiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico: lo que no está en las guías. *Rev Clin Esp* 2013; 213(9):453-6.