

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



**Efectos adversos en el uso de antipalúdicos en
pacientes con artritis de comienzo tardío en
Reumatología en el Hospital Universitario de
Moncloa**

Tutor clínico: Pablo Antonio Zurita Prada

Tutora metodológica: Rocío Queipo Matas

Servicio: Reumatología

Alumno: Alejandra Díaz Casal

Hospital Universitario de Moncloa

Madrid, MAYO 2025

Quisiera agradecer a mis padres, por su apoyo incondicional.

*A mis tutores, Rocío Queipo y Pablo Zurita, por su orientación,
compromiso y dedicación.*

A todas las personas que me animaron y confiaron en mí.

ÍNDICE:

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	9
METODOLOGÍA.....	10
RECOGIDA DE DATOS.....	11
SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	11
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	13
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
ANEXOS.....	25

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la población de edad avanzada con artritis de comienzo tardío puede beneficiarse de la terapia reumatológica que se administra en pacientes más jóvenes, pero el temor a los efectos adversos al uso de inmunomoduladores influye en la toma de decisiones terapéuticas. Entre ellos, el uso de los antipalúdicos en enfermedades reumatológicas es una práctica clínica habitual, pero la seguridad en población anciana es menos conocida. El objetivo de este estudio es analizar los efectos adversos en dos cohortes de pacientes con artritis de comienzo tardío, una de las cuales está expuesta a antipalúdicos.

METODOLOGÍA: se trata de un estudio de cohortes, observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de artritis de comienzo tardío, en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Moncloa, desde septiembre 2010 hasta septiembre 2023

RESULTADOS: de un total de 179 pacientes incluidos en el estudio, 69 pacientes recibieron durante su seguimiento en su tratamiento antipalúdicos. La incidencia de infección fue más frecuente en la cohorte con antipalúdicos (14,5% vs. 8,2%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,182$). Del mismo modo, la toxicidad cardíaca, las fracturas osteoporóticas y la presencia de neoplasias fueron similares en ambas cohortes. Se detectó una mayor proporción de efectos gastrointestinales (20,3% vs. 7,3%; $p=0,011$) e ingresos hospitalarios (15,9% vs. 5,5%; $p=0,021$) en el grupo con antipalúdicos. Estas diferencias pueden estar condicionadas por factores externos no controlados, como la polimedicación o la comorbilidad previa. No se observaron casos de toxicidad cutánea, ni retiniana en ninguno de los grupos, y tampoco hubo diferencias en la dependencia ni en las neoplasias.

CONCLUSIÓN: se ha apreciado un buen perfil de seguridad del uso de antipalúdicos en los pacientes con artritis de comienzo tardío. La tasa de efectos adversos es comparable al resto de terapias inmunosupresoras en la población de edad avanzada, pudiéndose recomendar su empleo en este grupo de pacientes.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The elderly population with late-onset arthritis may benefit from rheumatologic therapy administered to younger patients, but fear of adverse effects from the use of immunomodulators influences therapeutic decision-making. Among these, the use of antimalarials in rheumatologic diseases is common clinical practice, but their safety in the elderly population is less well known. The objective of this study is to analyze adverse effects in two cohorts of patients with late-onset arthritis, one of whom was exposed to antimalarials.

METHODOLOGY: This is a cohort, observational, analytical, retrospective and longitudinal study, which included patients diagnosed with late-onset arthritis, in the Rheumatology Service of the Moncloa University Hospital, from September 2010 to September 2023.

RESULTS: Of a total of 179 patients included in the study, 69 received antimalarial treatment during follow-up. The incidence of infection was more frequent in the antimalarial cohort (14.5% vs. 8.2%), although this did not reach statistical significance ($p=0.182$). Similarly, cardiac toxicity, osteoporotic fractures, and the presence of malignancies were similar in both cohorts.

A higher proportion of gastrointestinal effects (20.3% vs. 7.3%; $p=0.011$) and hospital admissions (15.9% vs. 5.5%; $p=0.021$) were detected in the antimalarial group. These differences may be due to uncontrolled external factors, such as polypharmacy or prior comorbidity. No cases of skin or retinal toxicity were observed in either group, and there were no differences in dependence or malignancies.

CONCLUSION: A good safety profile has been observed for the use of antimalarials in patients with late-onset arthritis. The rate of adverse effects is comparable to that of other immunosuppressive therapies in the elderly population, and their use can be recommended in this patient group.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas abarcan diversas patologías que afectan a los huesos, articulaciones, músculos y estructuras periarticulares. Constituyen una carga importante para el sistema sanitario y social (1) presentan una alta prevalencia e impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes (2).

La reumatología geriátrica estudia las patologías reumáticas que padecen las personas de edad avanzada (3). La prevalencia de muchas de estas enfermedades experimenta un incremento considerable con la edad, y en muchos casos se aprecia la influencia de factores del estilo de vida como la falta de actividad física, el tabaco y la obesidad (1).

Entre los reumatismos inflamatorios del anciano, se encuentra la polimialgia reumática (PMR), enfermedad inflamatoria crónica, en la que los pacientes presentan dolor y rigidez de la cintura pélvica, escapular y el área cervical. El dolor aumenta con el reposo y es de predominio nocturno (4). Entre las manifestaciones del deterioro funcional de estos pacientes se incluyen la dificultad para levantarse, vestirse y levantar objetos (5). Se observa casi exclusivamente en personas que superan los 60 años de edad. Debemos hacer diagnóstico diferencial con otras patologías reumáticas, enfermedades musculoesqueléticas no inflamatorias, endocrinopatías e infecciones (4).

Además de la PMR existen otros reumatismos inflamatorios como la artritis reumatoide (AR), enfermedad autoinmune crónica, de afectación sistémica que se caracteriza por una sinovitis destructiva. Predomina en las articulaciones de pequeño tamaño de pies y manos (3) y afecta significativamente a la capacidad para realizar actividades cotidianas (6). La principal causa de mortalidad en estos pacientes son las enfermedades cardiovasculares (7). El incremento de eventos cardiovasculares se produce incluso sin los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad coronaria (8).

La AR de inicio tardío o del anciano es aquella que comienza por encima de los 60 o 65 años. La clínica es variable, podemos ver diferentes formas de presentación, una que cursa con poliartritis simétrica en las manos y que habitualmente presenta erosión, otra que cursa con artritis periférica y cuyo modo de comportarse es similar a la polimialgia reumática (PMR), viéndose involucradas la cintura pélvica y escapular. Otra forma de

inicio consiste en un edema de manos semejante al síndrome RS3PE, sinovitis seronegativa simétrica remitente con edema con fovea (3).

En el diagnóstico diferencial de la AR, además de la PMR y del síndrome RS3PE, debemos incluir otras artropatías inflamatorias: la artropatía por depósito de microcristales, la espondiloartritis, las artritis paraneoplásicas y las conectivopatías de inicio tardío, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y las vasculitis (3).

Los fármacos empleados en pacientes de edad avanzada son los mismos que se utilizan en los adultos jóvenes (analgésicos, glucocorticoides, FAME [fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad] o agentes biológicos) (9).

En este grupo de población se debe prestar atención a las particularidades que presentan estos pacientes, como resultado del envejecimiento (9).

El paciente de edad avanzada presenta modificaciones fisiológicas en el organismo que tienen repercusión en los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos (10). Las patologías y los cambios fisiológicos que acontecen durante el envejecimiento afectan al metabolismo hepático y a la eliminación renal de los fármacos (11).

Los pacientes ancianos, suelen ser pacientes polimedicados debido a la presencia de enfermedades crónicas, lo que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas, siendo esto motivo de reacciones adversas (12) o de una disminución de la eficacia del fármaco. La complejidad del manejo de dichas interacciones se ve aumentada por factores como la variabilidad interindividual, la fragilidad y la reducción de la homeostasis en este grupo etario (11).

El tratamiento eficaz de las enfermedades reumáticas exige una atención interdisciplinaria y multiprofesional, integrada, coordinada y centrada en las necesidades del paciente (1).

En las primeras etapas del tratamiento de la AR de inicio en pacientes de edad avanzada, los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) no suelen ser la primera opción, debido a que estos pacientes tienen mayor tendencia a desarrollar reacciones adversas a estos. Los FAME, se emplean inmediatamente tras el diagnóstico del paciente (13). El empleo de

metotrexato (MTX) parece reducir la mortalidad y comorbilidad (14), pero ha de tenerse en cuenta que la disfunción renal y los niveles bajos de albumina, pueden ser motivo de contraindicación de este. El empleo de inmunosupresores distintos al MTX, como azatioprina, ciclosporina o leflunomida o, el uso de glucocorticoides, presentan un mayor riesgo cardiovascular (13).

En la PMR el tratamiento de elección son los glucocorticoides (4), pero la toma crónica de estos puede tener como consecuencia diversos efectos adversos como la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, hipertensión arterial, arteriosclerosis y efectos endocrinometabólicos, como el síndrome de Cushing, diabetes, hipocalcemia y osteoporosis (15).

Podría considerarse el empleo de inmunomoduladores, en pacientes con PMR y riesgo elevado de desarrollar reacciones adversas, debidas al uso crónico de glucocorticoides o, en caso de enfermedad recurrente (4).

Algunos antimaláricos se emplean en enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico (LES), la AR y otras. Estos fármacos poseen efecto antiinflamatorio, antiinfeccioso y actúan sobre el sistema inmune (15).

La hidroxiquina (HCQ) y la cloroquina (CQ) son los antipalúdicos más empleados (15). Actualmente, la HCQ es el fármaco de elección entre los antipalúdicos debido a su mejor perfil de seguridad (16) y, se considera una buena opción para la población de edad avanzada pero no está exenta de riesgos. Entre los efectos secundarios de los antimaláricos se encuentran la retinopatía, los efectos gastrointestinales, cutáneos, cardíacos y hematológicos (16). La retinopatía que lleva a la pérdida de visión es motivo de preocupación, pero su frecuencia ha disminuido debido a un mejor conocimiento sobre las dosis seguras y a los controles oftalmológicos regulares (17). Una función renal reducida incrementa los niveles sistémicos de HCQ y el riesgo de toxicidad, los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir dosis más bajas y una monitorización más estrecha (18).

Es frecuente evitar la terapia intensiva en las personas de edad avanzada, debido a la percepción de que puede que no la necesiten, aunque existe evidencia que contradice tal

suposición (19). Además, en la toma de decisiones terapéuticas juegan un papel importante las particularidades de este grupo etario, los ya mencionados cambios fisiológicos que acontecen con el envejecimiento, junto con las comorbilidades, el deterioro cognitivo y la polimedicación hace que se genere un temor generalizado a posibles reacciones adversas, el cual influye en la toma de decisiones de tratamiento, limitando posibilidades, opciones terapéuticas en este grupo de población.

El objetivo de este estudio es analizar los efectos adversos de los antipalúdicos en los pacientes con diagnóstico de Artritis de comienzo tardío en el Área de Reumatología del Hospital Universitario de Moncloa, respecto a los pacientes que no los han tomado, ofreciendo así información que contribuya a la toma de decisiones terapéuticas en pacientes de edad avanzada.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los pacientes con artritis de comienzo tardío tratados con antipalúdicos tienen un menor porcentaje de efectos adversos que los tratados con el resto de inmunosupresores.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar los efectos adversos en dos cohortes de pacientes con artritis de comienzo tardío.

Cohorte 1: pacientes que inician tratamiento con antipalúdicos.

Cohorte 2: pacientes con otro tipo de tratamiento distinto a antipalúdicos.

Objetivo secundario

Describir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con artritis de comienzo tardío.

Comparar las diferencias entre cohortes en todas las variables.

METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio de dos cohortes, observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal.

Ámbito y población

Pacientes diagnosticados de artritis de comienzo tardío, en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Moncloa, desde septiembre 2010 hasta septiembre 2023

Criterios

Criterios de inclusión

Paciente diagnosticado con artritis después de los 60 años.

Tener más de 6 meses de seguimiento.

Criterios de exclusión

Paciente con diagnóstico de artritis de origen infeccioso.

Paciente con artritis asociada a posible neoplasia.

Paciente con artritis de causa degenerativa.

Cálculo tamaño muestral

Un 10 % de efectos adversos ha sido atribuido al uso de hidroxiquina (20), mientras que, en el caso del metotrexato, uno de los inmunosupresores más empleados, se ha descrito una incidencia de hasta un 30% en aquellos efectos adversos más representativos de su perfil de toxicidad (21). Se necesita incluir un total de al menos 118 pacientes para detectar con una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95% diferencias entre el perfil de seguridad del tratamiento antipalúdico con respecto al del resto de inmunosupresores. Considerando una proporción estimada de pérdidas del 5%

RECOGIDA DE LOS DATOS

Este estudio retrospectivo se ha llevado a cabo mediante la revisión de historias clínicas electrónicas de los pacientes en seguimiento con diagnóstico de artritis de comienzo tardío, entre el periodo comprendido desde septiembre de 2010 hasta septiembre de 2023, del Área de Reumatología del Hospital Universitario de Moncloa.

Los datos fueron obtenidos a partir del sistema de gestión hospitalaria GreenCube.

El uso de la base de datos se realizó cumpliendo estrictamente con la normativa vigente en materia de protección de datos personales, incluyendo el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) (UE) 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD).

Los datos fueron manejados exclusivamente por los investigadores del estudio, con acceso restringido y bajo protocolos de confidencialidad establecidos por el comité ético del centro.

La base de datos utilizada en este estudio fue pseudoanonimizada, eliminando cualquier información que permitiera la identificación directa de los pacientes, tales como nombre, número de historia clínica o cualquier otro dato personal identificativo. Cada paciente recibió un código único que garantizó el anonimato durante el análisis de datos.

SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

En este estudio se han analizado distintas variables con el objetivo de comparar la aparición de efectos adversos entre dos grupos de pacientes, clasificados según una variable terapéutica que distingue entre quienes recibieron antipalúdicos y quienes no; permitiendo así identificar posibles diferencias clínicas y valorar la frecuencia de efectos adversos en cada grupo.

Entre las variables sociodemográficas, se ha recogido la edad y el sexo de los pacientes. Además, se ha registrado el consumo de tabaco como la variable de estilo de vida.

En cuanto a las variables clínicas, se ha registrado la presencia de comorbilidades entre las que se encuentran la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la diabetes. Además, se ha evaluado la presencia de pruebas reumáticas positivas, variable de laboratorio incluida en la descripción clínica inicial de los pacientes. También se recogieron manifestaciones articulares y musculoesqueléticas, como la artritis de pequeñas articulaciones de manos y pies, la artritis de rodilla, la clínica polimiálgica y el edema en el dorso de las manos. Se incluyeron, además de la Polimialgia Reumática (PMR), diagnósticos específicos de enfermedades reumatológicas, como el lupus, la espondiloartritis, la artritis reumatoide (en sus formas seropositiva y seronegativa) y la arteritis de la temporal.

Por último, se registraron diversos eventos adversos durante el seguimiento, incluyendo infecciones, toxicidad cardíaca, hemorragia, efectos gastrointestinales, efectos adversos cutáneos, retinopatía, fracturas osteoporóticas, ingreso hospitalario por complicaciones, dependencia y la aparición de neoplasias.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron las herramientas estadísticas que proporciona el programa JAMOVİ y se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0,05$

Se describieron las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. Las variables cualitativas (como sexo, presencia de HTA, dislipemia, etc.) se expresaron como frecuencias absolutas (n) y relativas (%). La variable cuantitativa, edad, fue analizada inicialmente mediante la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de su distribución. Al no presentar una distribución normal, se calculó la mediana y el rango intercuartílico (P25-P75)

Se llevó a cabo un análisis bivariado para analizar la asociación entre los efectos adversos y el tratamiento. La comparación de variables cualitativas entre los dos grupos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado y se utilizó el test exacto de Fisher para tamaños muestrales menores de 5, para corregir posibles errores de la prueba de chi-cuadrado.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio es de carácter observacional y retrospectivo, por lo que se solicitó al Comité de Ética del Hospital Universitario de Getafe la exención del consentimiento informado, al no suponer ningún riesgo para los sujetos participantes ni intervención directa sobre ellos.

El proyecto ha sido aprobado por dicho Comité de Ética a fecha 13 de enero de 2025 y cumple con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Asimismo, el tratamiento de los datos personales se ha realizado conforme a la normativa vigente, garantizando la confidencialidad y anonimato de los pacientes, de acuerdo con : La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, el Real Decreto 1720/2007, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la anterior ley y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 230 historias clínicas de pacientes diagnosticados de artritis de comienzo tardío, en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Moncloa, desde septiembre 2010 hasta septiembre 2023. Un total de 51 pacientes fueron excluidos del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos y por presentar información incompleta en la historia clínica; por lo que finalmente el estudio se realizó sobre una muestra de 179 pacientes, de los cuales 69 (38,5%) iniciaron tratamiento con antipalúdicos y 110 (61,5%) fueron tratados sin antipalúdicos (**Figura 1**)

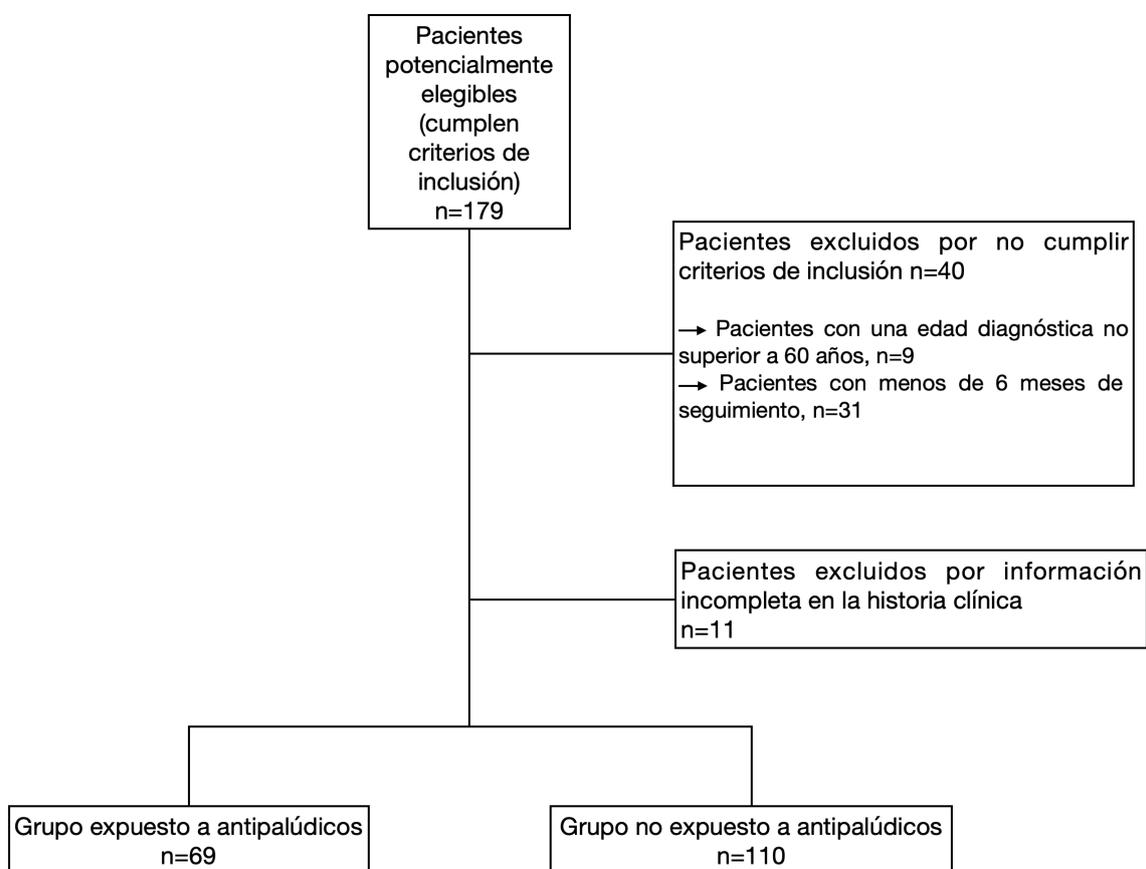


Figura 1: diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes de estudio.

Con el objetivo de analizar la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento, se compararon ambas cohortes. Se observó una mayor proporción de infecciones en la cohorte tratada con antipalúdicos (14,5%) en comparación con la cohorte sin antipalúdicos (8,2%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,182$). Los efectos gastrointestinales fueron significativamente más frecuentes en el grupo con antipalúdicos (20,3% frente a 7,3%; $p = 0,011$). También se registró una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios por complicaciones en este grupo (15,9% frente a 5,5%; $p = 0,021$). La toxicidad cardíaca fue similar en ambos grupos (2,9% vs. 2,7%; $p = 1$), mientras que en el caso de las hemorragias se observó una diferencia considerable en las proporciones (5,8% frente a 0,9%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,073$). No se reportaron casos de toxicidad cutánea ni retiniana en ninguno de los grupos. Las fracturas osteoporóticas se presentaron con frecuencia similar (13,0% vs. 12,7%; $p =$

0,951), al igual que la dependencia (5,8% vs. 6,4%; $p = 1$) y la presencia de neoplasias (7,2% vs. 5,5%; $p = 0,627$). (**Tabla 1 y gráfico 1**)

Para cumplir el objetivo secundario se recogieron las características sociodemográficas y clínicas, registrando una mediana de edad de 72 años (RIC: 67,0-76,0) en el grupo con antipalúdicos y de 73 años (RIC: 68,0-79,0) en el grupo sin antipalúdicos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,198$). En cuanto al sexo, 48 pacientes (69,6%) del grupo con antipalúdicos eran mujeres frente a 69 (62,7%) en el grupo sin antipalúdicos ($p = 0,349$).

Respecto a los factores de riesgo y comorbilidades, la proporción de pacientes fumadores fue similar entre ambos grupos (23,2% vs. 20,0%; $p = 0,612$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la hipertensión arterial (56,5% vs. 58,2%; $p = 0,827$), dislipemia (34,8% vs. 43,6%; $p = 0,240$), diabetes (10,1% vs. 14,5%; $p = 0,392$), ni en la presencia de otras comorbilidades (78,3% vs. 80,9%; $p = 0,667$), del mismo modo que ocurre al comparar la presencia de pruebas reumáticas positivas (44,9% en el grupo con antipalúdicos frente al 30,9% en el grupo sin antipalúdicos; $p = 0,058$).

El edema en el dorso de las manos se observó en el 7,2% de los pacientes del grupo tratado con antipalúdicos frente al 8,2% del grupo que no recibió dicho tratamiento ($p = 0,821$). La frecuencia de artritis de pequeñas articulaciones de las manos fue mayor en el grupo con antipalúdicos (47,8%) en comparación con el grupo sin antipalúdicos (30,0%; $p = 0,013$), mientras que la clínica de polimialgia fue más frecuente en el grupo sin antipalúdicos (70,0% vs. 50,7%; $p = 0,009$). La artritis de pequeñas articulaciones del pie se presentó en el 8,7% de los pacientes tratados con antipalúdicos frente al 4,5% del grupo sin tratamiento ($p = 0,260$). La artritis de rodilla fue levemente más frecuente en el grupo sin antipalúdicos (25,5% frente a 20,3%; $p = 0,458$), sin alcanzar significación estadística.

El diagnóstico de lupus fue poco frecuente y similar en ambos grupos (1,4% vs. 0,9%; $p = 1$). Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de espondiloartritis, presente exclusivamente en el grupo sin antipalúdicos (8,2% vs. 0%; $p = 0,013$). En cuanto a los subtipos de artritis reumatoide, no se encontraron diferencias en la forma seropositiva (17,4% en el grupo con antipalúdicos

frente a 16,4% en el grupo sin antipalúdicos; $p = 0,858$) pero la forma seronegativa fue significativamente más frecuente en el grupo tratado con antipalúdicos (46,4% frente a 16,4%; $p < ,001$). La arteritis de la temporal fue poco prevalente, detectándose solo en el grupo sin antipalúdicos (2,7% vs. 0%; $p = 0,284$), sin diferencias estadísticamente significativas. **(Tabla 2)**

La **Tabla 3** ofrece una descripción global de la muestra en cuanto a las características sociodemográficas y clínicas mencionadas. Se observó una mediana de edad de 72 años (RIC: 68-78) y un predominio de las mujeres (65,4%) sobre los hombres (34,6%). Entre los factores de riesgo cardiovascular vemos que un 21,2% de los pacientes son fumadores, el 57,5% son hipertensos, el 12,8% son diabéticos y se identificó dislipemia en el 40,2% de los pacientes. El 79,9% de los pacientes presentaron otras comorbilidades y en el 36,3% de los pacientes se registraron pruebas reumáticas positivas. En cuanto a las manifestaciones clínicas reumatológicas, la más prevalente fue la clínica de tipo polimiálgico, presente en el 62,6% de los pacientes. Le siguieron la artritis de pequeñas articulaciones de las manos (36,9%) y la artritis de rodilla (23,5%). La artritis de pequeñas articulaciones de los pies se identificó en el 6,1% de los casos y el edema en el dorso de las manos en el 7,8%. La artritis reumatoide seropositiva se observó en el 16,8% de los pacientes y la forma seronegativa en el 27,9%. La espondiloartritis estuvo presente en el 5,0% de los casos, el lupus en el 1,1% y la arteritis de la temporal en el 1,7%

Tabla 1: análisis de efectos adversos en dos cohortes de pacientes con artritis de comienzo tardío.

	ANTIPALÚDICOS (n = 69)	NO ANTIPALÚDICOS (n = 110)	P- VALOR*
Infecciones (n, %)	10 (14,5%)	9 (8,2%)	0,182
Toxicidad cardíaca (n, %)	2 (2,9%)	3 (2,7%)	1
Hemorragia (n, %)	4 (5,8%)	1 (0,9%)	0,073
Efectos gastrointestinales (n, %)	14 (20,3%)	8 (7,3%)	0,011
Toxicidad cutánea (n, %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Toxicidad retiniana (n, %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Fracturas osteoporóticas (n, %)	9 (13,0%)	14 (12,7%)	0,951
Ingreso hospitalario por complicación (n, %)	11 (15,9%)	6 (5,5%)	0,021
Dependencia (n, %)	4 (5,8%)	7 (6,4%)	1
Neoplasias (n, %)	5 (7,2%)	6 (5,5%)	0,627

*Los valores de p fueron calculados mediante la prueba de chi cuadrado, salvo en los casos de toxicidad cardíaca, hemorragia y dependencia, donde se aplicó el test exacto de Fisher.

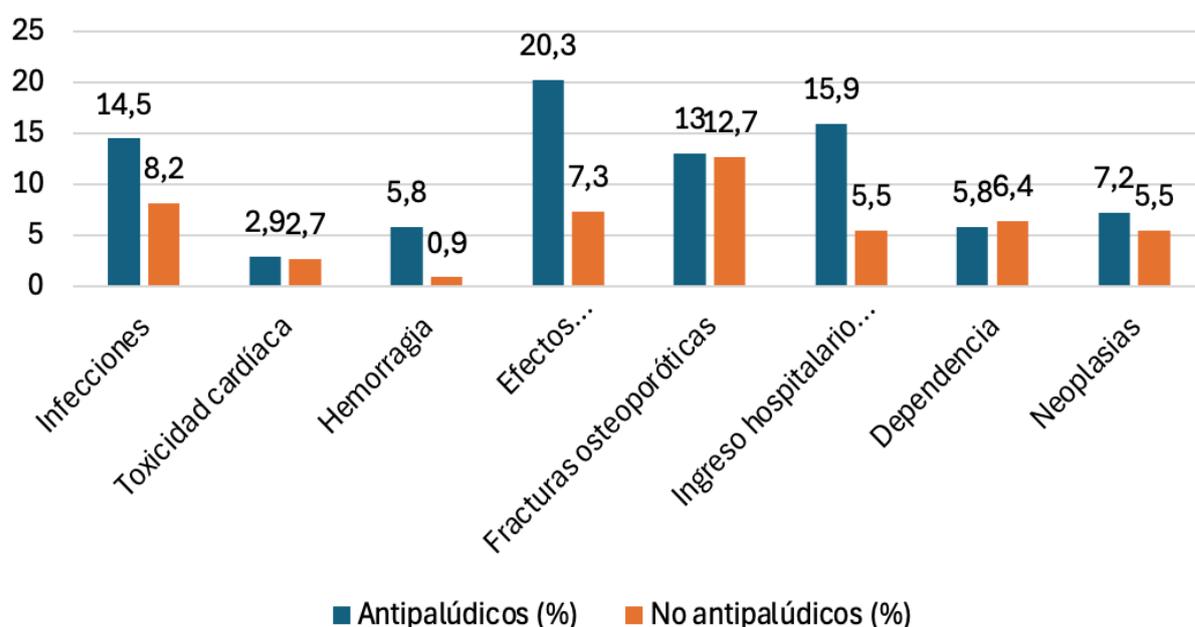


Gráfico 1: análisis de efectos adversos en dos cohortes de pacientes con artritis de comienzo tardío.

Tabla 2: descripción de las características sociodemográficas y clínicas en dos cohortes de pacientes con artritis de comienzo tardío.

		ANTIPALÚDICOS (n = 69)	NO ANTIPALÚDICOS (n = 110)	P- VALOR**
Edad (mediana, RIC*)		72,0 (67,0-76,0)	73,0 (68,0-79,0)	0,198
Sexo (n, %)	Hombres	21 (30,4%)	41 (37,3 %)	0,349
	Mujeres	48 (69,6%)	69 (62,7%)	
Tabaco (n, %)		16 (23,2%)	22 (20,0%)	0,612
Hipertensión arterial (n, %)		39 (56,5%)	64 (58,2%)	0,827
Dislipemia (n, %)		24 (34,8%)	48 (43,6%)	0,240
Diabetes (n, %)		7 (10,1%)	16 (14,5%)	0,392
Presencia de comorbilidades (n, %)		54 (78,3%)	89 (80,9%)	0,667
Pruebas reumáticas positivas (n, %)		31 (44,9%)	34 (30,9%)	0,058
Edema dorso de manos (n, %)		5 (7,2%)	9 (8,2%)	0,821
Artritis de pequeñas articulaciones de manos (n, %)		33 (47,8%)	33 (30,0%)	0,013
Artritis de pequeñas articulaciones del pie (n, %)		6 (8,7%)	5 (4,5%)	0,260
Artritis de rodilla (n, %)		14 (20,3%)	28 (25,5%)	0,458
Clínica polimiálgica (n, %)		35 (50,7%)	77 (70,0%)	0,009
Lupus (n, %)		1 (1,4%)	1 (0,9%)	1
Espondiloartritis (n, %)		0 (0,0%)	9 (8,2%)	0,013
Artritis reumatoide seropositiva (n, %)		12 (17,4%)	18 (16,4%)	0,858
Artritis reumatoide seronegativa (n, %)		32 (46,4%)	18 (16,4%)	<,001
Arteritis de la temporal (n, %)		0 (0,0%)	3 (2,7%)	0,284

*RIC = rango intercuartílico

**Los valores de p fueron calculados mediante la prueba de chi cuadrado, salvo en el caso de la edad, donde se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney, el lupus, la espondiloartritis y la arteritis de la temporal, donde se aplicó el test exacto de Fisher.

Tabla 3: descripción global de las características sociodemográficas y clínicas.

		TOTAL (n=179)
Edad (mediana, RIC)		72 (68,0-78,0)
Sexo (n, %)	Hombres	62 (34,6%)
	Mujeres	117 (65,4%)
Tabaco (n, %)		38 (21,2%)
Hipertensión arterial (n, %)		103 (57,5%)
Dislipemia (n, %)		72 (40,2%)
Diabetes (n, %)		23 (12,8%)
Presencia de otras comorbilidades (n, %)		143 (79,9%)
Pruebas reumáticas positivas (n, %)		65 (36,3%)
Edema dorso de manos (n, %)		14 (7,8%)
Artritis de pequeñas articulaciones de manos (n, %)		66 (36,9%)
Artritis de pequeñas articulaciones del pie (n, %)		11 (6,1%)
Artritis de rodilla (n, %)		42 (23,5%)
Clínica polimiálgica (n, %)		112 (62,6%)
Lupus (n, %)		2 (1,1%)
Espondiloartritis (n, %)		9 (5,0%)
Artritis reumatoide seropositiva (n, %)		30 (16,8%)
Artritis reumatoide seronegativa (n, %)		50 (27,9%)
Arteritis de la temporal (n, %)		3 (1,7%)

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue analizar los efectos adversos en dos cohortes de pacientes con artritis de comienzo tardío: una tratada con antipalúdicos y la otra con otro tipo de tratamiento distinto a estos. La hipótesis inicial sugería que los antipalúdicos presentarían menos efectos adversos, los resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas que contraindiquen su uso. Esto sugiere que los antipalúdicos tienen un perfil de efectos adversos comparable al del resto de terapias, incluso en población envejecida.

De los 179 pacientes incluidos, 69 fueron tratados con antipalúdicos y 110 con otras terapias. En general, la incidencia de efectos adversos fue baja y, salvo algunas diferencias puntuales, no se observaron variaciones clínicamente relevantes entre ambos grupos. Por ejemplo, las infecciones fueron más frecuentes en la cohorte con antipalúdicos (14,5% vs. 8,2%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,182$). Estas diferencias pueden estar condicionadas por factores externos no controlados, como la polimedicación o la comorbilidad previa. No se observaron casos de toxicidad cutánea ni retiniana en ninguno de los grupos, y tampoco hubo diferencias en la dependencia ni en las neoplasias.

En la práctica clínica las recomendaciones terapéuticas pueden verse influenciadas por la edad. Se debería concienciar a los médicos sobre este posible sesgo y así poder conseguir una atención equitativa para todas las edades (22) evitando así excluir sistemáticamente a los mayores del uso de antipalúdicos, basándose exclusivamente en la edad, sin tener en cuenta su estado funcional y sus comorbilidades, dejando a este grupo de población fuera de los beneficios del empleo de estos fármacos.

Numerosos estudios avalan el uso de antipalúdicos en enfermedades autoinmunes debido a su eficacia y buena tolerancia, se encontró un alto nivel de evidencia de un incremento en la supervivencia a largo plazo de pacientes con lupus eritematoso sistémico además de prevenir los brotes de este (23). Se demostró que la baja adherencia al tratamiento con hidroxiclороquina está fuertemente asociada con dichos brotes (24). Además, cada vez existe más evidencia que respalda el beneficio de este antipalúdico en diferentes afecciones secundarias, como la dislipemia y la diabetes mellitus, proporcionando así a los pacientes reumatológicos un efecto metabólico favorable (25).

En lo que respecta al perfil de reacciones adversas, la revisión sistemática llevada a cabo por Ruiz-Irastorza et al. Defiende que la toxicidad asociada a antipalúdicos es por lo general leve y además infrecuente (23). Entre estos fármacos destaca la hidroxiclороquina por su buena tolerancia (26). Los efectos cardiotóxicos de esta son poco comunes y, cuando ocurren, suelen estar relacionados con dosis acumulativas altas tras muchos años de tratamiento o aparecer en el contexto de intoxicaciones agudas intencionadas (27). Las reacciones adversas gastrointestinales constituyen los efectos secundarios más frecuentes de los antipalúdicos, pero estas suelen ser leves y se controlan con la disminución de la

dosis (28). La toxicidad ocular está en relación con la dosis empleada, por lo que debe prestarse atención a la dosis recomendada. Además, el paciente deberá someterse a un seguimiento adecuado, pudiendo así evitar los clásicos casos de retinopatía en ojo de buey asociados a estos fármacos (29), en nuestra serie llama la atención que no tenemos casos de toxicidad lo que se puede deber a un pequeño tamaño muestral.

Por lo tanto, la literatura científica, refuerza la idea de que los antipalúdicos son fármacos cuyas reacciones adversas son en general poco frecuentes, leves y manejables, lo que respalda su seguridad y justifica su uso adecuado, siempre que se realice un seguimiento clínico apropiado.

Una de las principales fortalezas de este estudio es que se enfocó específicamente en personas con artritis que empieza en una etapa más tardía de la vida, un grupo que tiene sus propias particularidades clínicas.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Se realizó en un solo centro, lo que puede afectar la generalización de los resultados. La validez externa depende en gran medida de los datos obtenidos de las historias clínicas, de modo que pueden darse sesgos de información por una incorrecta medición de las variables considerando que existen pacientes polimedcados cuyo tratamiento puede afectar a la calidad y cantidad ósea, dificultando la inferencia de datos, y, también por la falta de adherencia al tratamiento que repercute en el empeoramiento de las tasas de fractura osteoporótica.

Este estudio aporta evidencia actualizada sobre el perfil de reacciones adversas de los antipalúdicos en pacientes mayores con artritis de comienzo tardío, una población frecuentemente excluida de ensayos clínicos. Los resultados sugieren que no existen razones suficientes para restringir su uso en este grupo por temor a efectos adversos, siempre que se establezca una vigilancia clínica adecuada.

Los hallazgos de este estudio pueden ayudar a desestigmatizar el uso de antipalúdicos en la población de edad avanzada, promoviendo un enfoque más racional e individualizado. Se recomienda desarrollar investigaciones prospectivas, multicéntricas y con mayor seguimiento para confirmar estos hallazgos.

Este trabajo se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible número 3 (ODS 3): Salud y Bienestar, al aportar información para la toma de decisiones terapéuticas en personas de edad avanzada, gracias a las cuales pueden mejorar su calidad de vida.

CONCLUSIONES

Los pacientes con artritis de comienzo tardío pueden beneficiarse del empleo de antipalúdicos, dado que los resultados de este estudio demostraron que los antipalúdicos tienen un perfil de efectos adversos comparable al del resto de terapias, incluso en población envejecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivé A, Monteagudo I, Wolf A, Leeb B, Graninger W, Poriau S, et al. Sistema sanitario para los pacientes con enfermedades reumáticas: Un servicio de reumatología. Vol. 8, Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. Ediciones Doyma, S.L.; 2007. p. 130-44.
2. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Farah S, Ciapetti A, Gutierrez M. The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: A comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. *Acta Biomedica*. 17 de enero de 2018;89(4):541-57.
3. Morillo MM, Bustamante DLMSRM. Artritis de inicio tardío Expresión clínica y alteraciones metabólicas relacionadas. Universitat Autònoma de Barcelona; 2019.
4. Arias RLG, Gutiérrez JM, Díaz MC, Fernández-Ávila DG. Polymyalgia rheumatica. Vol. 22, *Revista Colombiana de Reumatología*. Asociación Colombiana de Reumatología; 2015. p. 104-9.
5. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020.

6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 1 de enero de 2016;68(1):1-26.
7. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-Analysis. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2018;77(1):98-103.
8. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *American Journal of Medicine*. octubre de 2008;121(10 SUPPL.1).
9. Gutiérrez WA, Díaz MC, Dávila JMG, Fernández-Avila DG, Brigard MLS. Artritis reumatoide en el anciano. Revisión narrativa - ScienceDirect. *Revista Colombiana de Reumatología*. diciembre de 2013;
10. Salech F, Daniel Palma QF, Pablo Garrido QF. EPIDEMIOLOGY OF DRUG USE IN THE ELDERLY. *Revista Medica Clínica Las Condes*. 1 de septiembre de 2016;27(5):660-70.
11. Pedrós Cholvi C, De Bolós JMA. Drug interactions in geriatrics. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1 de julio de 2008;43(4):261-3.
12. Jiménez GR. Farmacoepidemiología del consumo de medicamentos en la población anciana Española. Universidad Rey Juan Carlos. Universidad Rey Juan Carlos; 2013.
13. Pavlov-Dolijanovic S, Bogojevic M, Nozica-Radulovic T, Radunovic G, Mujovic N. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Characteristics and Treatment Options. *Medicina (Lithuania)*. diciembre de 2023;59(10).
14. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
15. Munguía A, de los Ángeles BSH. Reacciones adversas medicamentosas de corticoides en el abordaje terapéutico de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en FLESNIC. [León]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León; 2014.
16. Tercero AD, Marchite CB. Retinopatía por antipalúdicos. Control oftalmológico. *Thea Información* 2018
17. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. Vol. 23, *Inflammopharmacology*. Birkhauser Verlag AG; 2015. p. 231-69.
18. Rosenbaum JT, Costenbader KH, Desmarais J, Ginzler EM, Fett N, Goodman SM, et al. American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology,

Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 Joint Statement on Hydroxychloroquine Use With Respect to Retinal Toxicity. *Arthritis and Rheumatology*. 1 de junio de 2021;73(6):908-11.

19. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2016;75(1):3-15.
20. Gisondi P, Piaserico C, Bordin C, Bellinato F, Tozzi F, Alaibac M, et al. The safety profile of hidroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;
21. Salliot C, Van Der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. julio de 2009;68(7):1100-4.
22. Fraenkel L, Rabidou N, Dhar R. Are rheumatologists' treatment decisions influenced by patients' age? *Rheumatology*. diciembre de 2006;45(12):1555-7.
23. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. Vol. 69, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. p. 20-8.
24. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Aymard G, Leroux G, Marra D, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. junio de 2007;66(6):821-4.
25. Hage MP, Badri MR, Azar ST. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. Vol. 5, *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2014. p. 77-85.
26. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2007;66(9):1168-72.
27. Fram G, Wang DD, Malette K, Villablanca P, Kang G, So K, et al. Cardiac Complications Attributed to Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature Pre-COVID-19. *Curr Cardiol Rev*. 15 de octubre de 2020;17(3):319-27.
28. Rodríguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antipalúdicos en dermatología: mecanismo de acción, indicaciones y efectos secundarios. *Actas Dermosifiliogr*. abril de 2014;105(3):243-52.
29. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 1 de junio de 2016;123(6):1386-94.

ANEXOS

ANEXO 1. RESOLUCIÓN POSITIVA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIM) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE.

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
(CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE**

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día jueves, 19 de diciembre de 2024 (A12/24) ha evaluado la documentación presentada por Dña. Alejandra Díaz Casal, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: "**Efectos adversos en el uso de antipalúdicos en pacientes con artritis de comienzo tardío en Reumatología en el Hospital Universitario de Moncloa**".

- **Protocolo:** *Versión 1, octubre 2024*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Alejandra Díaz Casal, alumna del Grado Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuyo tutor es el Dr. Pablo Antonio Zurita Prada, del Hospital Universitario de Moncloa.

Lo que firmo en Getafe, a 19 de diciembre 2024.



Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: **“Efectos adversos en el uso de antipalúdicos en pacientes con artritis de comienzo tardío en Reumatología en el Hospital Universitario de Moncloa”**. *Versión 1, octubre 2024*

Es la siguiente:

Presidente	D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Vicepresidenta	Dña. M ^a Teresa Ramírez López
Secretaria Técnica	Dña. Isabel Sánchez Muñoz
Vocales	<p>Dña. Rocío Álvarez Nido</p> <p>Dña. Mercedes M. Cavanagh</p> <p>Dña. Marina Carbonero García</p> <p>Dña. Ana Isabel Castillo Varón</p> <p>Dña. Patricia Cuenca Gómez</p> <p>Dña. Irene Cuadrado Pérez</p> <p>Dña. M^a Concepción García Escudero</p> <p>Dña. Marta González Bocanegra</p> <p>Dña. Olga Laosa Zafra</p> <p>Dña. Teresa Molina García</p> <p>D. Alfonso Monereo Alonso</p> <p>Dña. Rocío Queipo Matas</p> <p>D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández</p> <p>Dña. Ana Rosa Solórzano Martín</p>

CEImTFG80/24 (TFG_CEIM_24/80)

VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Unidades de medida	Clasificación
Aparición de efecto adverso durante su seguimiento (infecciones, toxicidad cardíaca, hemorragia, efectos gastrointestinales, toxicidad cutánea, toxicidad retiniana, fracturas osteoporóticas, ingreso hospitalario por complicación, dependencia y neoplasia)	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Tratamiento	Cohorte 1: pacientes que inician tratamiento con antipalúdicos Cohorte 2: pacientes con otro tipo de tratamiento distinto a antipalúdicos	Cualitativa dicotómica

VARIABLES SECUNDARIAS

Variable	Unidades de medida	Clasificación
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa
Sexo	Hombre/ Mujer	Cualitativa dicotómica
Tabaco	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Hipertensión arterial (HTA)	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Dislipemia	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Diabetes	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Presencia de otras comorbilidades	Sí/No	Cualitativa dicotómica

Pruebas reumáticas positivas	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Edema de dorso de manos	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Artritis de pequeñas articulaciones del pie	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Artritis de rodilla	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Clínica polimiálgica	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Lupus	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Espondiloartritis	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Artritis reumatoide seropositiva	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Artritis reumatoide seronegativa	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Arteritis de la temporal	Sí/No	Cualitativa dicotómica

