

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“Manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con hidroxiclороquina en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematosos Sistémico que acuden al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo del 18 de abril a agosto 2018”.

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

MD. Verónica Cuasque Benalcázar

Director. Dr. Jairo Villarraga Posso

Director Metodológico. Dr. Rommel Espinoza De los Monteros

Quito 2018

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mi madre que me ha inculcado valores y responsabilidades que han sido la base de mi formación personal y profesional. A mis hermanos por sus consejos y apoyo incondicional en todo momento. A mi esposo e hijo por brindarme su comprensión y ser el motor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco a mi familia por su apoyo incondicional, que me ha permitido culminar con una de mis metas, a mis maestros que me han brindado sus conocimientos en el trayecto de mi formación académica, a su dedicación para emprender y consolidar este estudio de investigación.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AAO: Academia Americana de Oftalmología

AF Autofluorescencia

ABW: Peso Corporal Actual

AINE: Antinflamatorio No Esteroideo

CQ: Cloroquina

EPR: Epitelio Pigmentario Retiniano

FO: Fondo de Ojo

FG: Filtrado Glomerular

HCQ: Hidroxicloroquina

H.E.E: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

I.M.C: Índice de Masa Corporal

IBW: Peso Corporal Ideal

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

mfERG: Electrorretinografía

SD-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral

ÍNDICE DE TABLAS

Nº de tabla	Descripción	Pág.
Tabla Nº 1	Criterios de riesgo en terapia con HCQ.....	19
Tabla Nº 2	Operacionalización de variables.....	30
Tabla Nº 3	Distribución de acuerdo al sexo.....	39
Tabla Nº 4	Distribución de acuerdo a la edad.....	39
Tabla Nº 5	Distribución de acuerdo al I.M.C.....	39
Tabla Nº 6	Distribución por el tiempo de diagnóstico de LES.....	40
Tabla Nº 7	Distribución por la dosis diaria de HCQ.....	41
Tabla Nº 8	Distribución por la dosis acumulada de HCQ.....	41
Tabla Nº 9	Distribución por la duración de tratamiento con HCQ.....	42
Tabla Nº 10	Distribución de acuerdo a la función renal.....	42
Tabla Nº 11	Distribución de acuerdo a la función hepática.....	43
Tabla Nº 12	Distribución de acuerdo a maculopatía detectada en fondo de ojo.....	43
Tabla Nº 13	Distribución por defectos del campo visual.....	43
Tabla Nº 14	Distribución por hallazgos de retinopatía en SD-OCT.....	44
Tabla Nº 15	Retinopatía en SD-OCT vs duración de tratamiento con HCQ.....	44
Tabla Nº 16	Dosis acumulada de HCQ vs retinopatía en SD-OCT.....	45
Tabla Nº 17	Maculopatía en fondo de ojo vs retinopatía en SD-OCT.....	46
Tabla Nº 18	Defectos de campos visuales vs retinopatía en SD-OCT.....	47
Tabla Nº 19	I.M.C vs retinopatía en SD-OCT.....	48
Tabla Nº 20	Dosis diaria de HCQ vs retinopatía en SD-OCT.....	49
Tabla Nº 21	Función renal vs retinopatía en SD-OCT.....	49

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Nº de gráfico	Descripción	Pág.
Gráfico N° 1	Fondo de ojo con cambios maculares.....	22
Gráfico N° 2	Cambios en los campos visuales asociado a retinopatía.....	23
Gráfico N°3	Cambios en el SD-OCT.....	25
Gráfico N° 4	Matriz de variables.....	32
Gráfico N° 5	Distribución de pacientes de acuerdo al I.M.C.....	40

RESUMEN

La retinopatía por hidroxiclороquina constituye una complicación relacionada con el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico. El objetivo principal es determinar la incidencia de las principales manifestaciones oftalmológicas relacionadas al tratamiento con este medicamento en los pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico. Para lo cual se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, que se llevó a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en la ciudad de Quito. Se analizó a 90 pacientes a quienes se les realizó test de exploración de fondo de ojo, campos visuales y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Obteniéndose como resultado la incidencia de las principales manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con este fármaco; maculopatía detectada en fondo de ojo (21.1%), seguida de defectos en campos visuales (10.0%) y finalmente retinopatía revelada en SD-OCT (3.3%). Como conclusión se determinó que la incidencia de retinopatía es baja. Sin embargo, es importante individualizar el tratamiento con este fármaco y diagnosticar toxicidad ocular tempranamente para evitar la pérdida irreversible de la visión.

PALABRAS CLAVES: Hidroxiclороquina, retinopatía, tomografía de coherencia óptica.

ABSTRACT

Hydroxychloroquine retinopathy is a complication related to the treatment of Systemic Lupus Erythematosus. The main objective is to determine the incidence of the main ophthalmological manifestations related to this drug treatment in patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus. For which a descriptive cross-sectional study was carried out, it was carried out in the Internal Medicine service of the Specialties Hospital Eugenio Espejo in the city of Quito. We analyzed 90 patients who underwent examination of fundus examination, visual fields and spectral domain optical coherence tomography. Obtaining as result the incidence of the main ophthalmological manifestations associated with the treatment with this drug; maculopathy detected in the fundus (21.1%), followed by defects in visual fields (10.0%) and finally revealed retinopathy in SD-OCT (3.3%). In conclusion, it was determined that the incidence of retinopathy is low. However, it is important to individualize treatment with this drug and diagnose ocular toxicity early to avoid irreversible loss of vision.

KEYWORDS: Hydroxychloroquine, retinopathy, optical coherence tomography.

TABLA DE CONTENIDO

<i>DEDICATORIA</i>	II
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	III
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	V
ÍNDICE DE GRÁFICOS	VI
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
TABLA DE CONTENIDO.....	IX
CAPÍTULO I.....	1
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	3
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.	3
2.1.1 <i>Definición.</i>	3
2.1.2 <i>Epidemiología y patogenia.</i>	3
2.1.3 <i>Manifestaciones clínicas.</i>	4
2.1.3.1 <i>Manifestaciones generales</i>	4
2.1.3.2 <i>Manifestaciones articulares</i>	4
2.1.3.3 <i>Manifestaciones cutáneo-mucosas</i>	4
2.1.3.4 <i>Manifestaciones hematológicas</i>	4
2.1.3.5 <i>Manifestaciones cardiopulmonares</i>	4
2.1.3.6 <i>Manifestaciones renales</i>	5
2.1.3.7 <i>Manifestaciones neuropsiquiátricas:</i>	5
2.1.4 <i>Diagnóstico y tratamiento.</i>	5
2.2 HIDROXICLOROQUINA EN EL TRATAMIENTO DEL LES.	6
2.2.1 HIDROXICLOROQUINA Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA.	6
2.2.1.1 <i>Farmacodinamia.</i>	7
2.2.1.2 <i>Farmacocinética.</i>	7
2.2.1.3 <i>Dosis.</i>	7
2.2.1.4 <i>Contraindicaciones.</i>	8

2.2.1.5 Efectos adversos.	8
2.2.2 BENEFICIOS DE LA HIDROXICLOROQUINA EN LES.	9
2.2.3 ESTRUCTURAS DEL OJO.	9
2.2.3.1 Esclerótica.	10
2.2.3.2 Córnea.....	10
2.2.3.3 Úvea.	11
2.2.3.4 Coroides.	11
2.2.3.5 Cuerpo ciliar.....	12
2.2.3.6 Iris.	12
2.2.3.7 Retina.	12
2.2.3.8 Cristalino.	13
2.2.3.9 Cuerpo vítreo.	13
2.2.3.10 Cámaras del globo ocular y humor acuoso.	13
2.2.4 RETINOPATÍA INDUCIDA POR HIDROXICLOROQUINA.	14
2.2.4.1 Epidemiología.....	14
2.2.4.2 Mecanismo de toxicidad retiniana.	15
2.2.4.3 Factores de riesgo	16
2.2.4.3.1 Edad.	16
2.2.4.3.2 Dosis diaria.....	16
2.2.4.3.3 Dosis acumulada.....	17
2.2.4.3.4 Duración de tratamiento.	17
2.2.4.3.5 Disfunción hepática y renal.	17
2.2.4.3.6 Retinopatía o maculopatía preexistente.....	18
2.2.4.4 Criterios de riesgo en terapia con HCQ.....	19
2.2.4.5 Manifestaciones clínicas.....	19
2.2.4.6 Diagnóstico.....	20
2.2.4.7 Fondo de ojo.....	21
2.2.4.8 Campos visuales.	23
2.2.4.9 Tomografía de coherencia óptica.....	24
2.2.4.10 Electrorretinografía multifocal (mfERG).	25
2.2.4.11 Tratamiento.	26
2.2.4.12 Monitoreo.	27

CAPÍTULO III	28
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS	28
3.1.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.	28
3.1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	28
3.1.3 OBJETIVOS DEL PROYECTO.	29
3.2 METODOLOGÍA	29
3.2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	29
3.2.2 MATRIZ DE VARIABLES.	31
3.2.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.	32
3.2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	34
3.2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	35
3.2.6 TIPO DE ESTUDIO.	35
3.2.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.	35
3.2.8 PROCEDIMIENTO DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN.	36
3.2.9 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.	37
CAPÍTULO IV	38
4.1 RESULTADOS	38
CAPÍTULO V	50
5.1 DISCUSIÓN	50
CAPÍTULO VI	53
6.1 CONCLUSIONES	53
6.2 RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXOS	66
ANEXO 1. Test de tomografía de coherencia óptica.	66
ANEXO 2. Resultados de tomografía de coherencia óptica	66
ANEXO 3. Equipo de valoración de fondo de ojo	67
ANEXO 4. Equipo de valoración de campos visuales	67
ANEXO 5. Recolección de información de historias clínicas digitales	68

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune con compromiso multisistémico. Dentro de sus complicaciones se encuentran las oftalmológicas relacionadas al tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ) un derivado de la quinina que aqueja a un grupo de personas tratadas a corto o largo plazo con este fármaco en dependencia de factores predisponentes, de ahí la importancia de detectar precozmente dichas alteraciones relacionadas al uso de este medicamento.

Al ser el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (H.E.E) un centro de referencia nacional, con diversidad de patologías dentro de ellas LES, que no cuenta con estadística sobre las manifestaciones oftalmológicas relacionadas al tratamiento con antipaludicos como: HCQ y cloroquina (CQ), se ha considerado necesario realizar estudios oftalmológicos subjetivos y objetivos como; fondo de ojo (FO), campos visuales y Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT) para detectar oportunamente retinopatía por HCQ. Además, el análisis de algunos factores de riesgo agravantes de retinopatía.

Este tema amerita atención por parte del médico que prescribe el medicamento, tomando en cuenta que se debe realizar la selección adecuada del paciente, de acuerdo a los factores de riesgo como: La duración del tratamiento y uso de tamoxifeno. Este estudio tiene como objetivo general determinar la incidencia de las principales manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con HCQ en pacientes con diagnóstico de LES. Los objetivos específicos incluyen; describir las principales manifestaciones oftalmológicas relacionadas con el tratamiento con HCQ, identificar los principales factores predisponentes para desarrollar maculopatía y toxicidad retiniana.

Se ejecutó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal. Se recolectó la información utilizando el método analítico y sintético; estadístico a través del programa SPSS V23, como técnicas; la búsqueda bibliográfica, la clasificación la información teórica; el resumen, las normas APA, para la recogida de datos; la revisión de historias clínicas digitales en el sistema HOSVITAL. Los resultados se expresaron a través de tablas de frecuencia, asociación, pruebas de chi cuadrado y gráficos en sectores.

El trabajo de titulación está organizado de la siguiente manera: El primer capítulo trata sobre la introducción al tema de investigación. El segundo capítulo incluye el marco teórico que se ha elaborado a partir de información obtenida de fuentes bibliográficas que sustentan el contenido teórico. El tercer capítulo hace referencia al diseño de investigación, tipo de estudio, los métodos, las técnicas e instrumentos de investigación. El cuarto capítulo incluye la interpretación y análisis de los resultados expresados a través de gráficos y tablas.

El quinto capítulo incluye la discusión en la que se interpretan los resultados obtenidos en el trabajo de investigación expresados en forma lógica. Señala las generalizaciones o falta de correlación con publicaciones o artículos científicos. EL sexto capítulo conformado por las conclusiones y recomendaciones realizados en base a los objetivos generales y específicos. Finalmente, la fuente bibliográfica relacionada con el tema y los anexos conformados por gráficos de los instrumentos utilizados para el chequeo oftalmológico.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

2.1.1 Definición.

El LES es una patología autoinmune, inflamatoria, crónica multisistémica que produce lesiones celulares y tisulares provocada por anticuerpos, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas. Curso clínico caracterizado por episodios de brotes y remisiones de la enfermedad (R. González, 2015). Se puede presentar con síntomas leves así como; decaimiento, artritis, dermatitis u otras formas muy graves con compromiso renal o del sistema nervioso central (Jiménez, Hidalgo, Ruiz, & Ramos, 2011a).

2.1.2 Epidemiología y patogenia.

Es más frecuente en mujeres en edad fértil con una relación 10:1 en proporción a los hombres, se puede manifestar a cualquier edad, siendo más común entre la segunda y cuarta década de la vida. Aqueja a todas las razas, pero puede ser más severa en algunas etnias como la afroamericana y de origen hispano (Jiménez et al, 2011). Su prevalencia en blancos caucásicos es de 40 casos por cada 100.000 habitantes y su incidencia es de 124 por 100.000 habitantes según datos reportados en EE.UU (MSP, 2013) (Pons et al., 2015).

La patogenia depende de la interacción de diversos factores genéticos, hormonales y ambientales que desencadenan la producción de autoanticuerpos los mismos que forman inmunocomplejos y provocan daño tisular. A su vez, está estrechamente relacionado con el estrés, las infecciones o ciertos fármacos como la isoniazida y la procainamida (Rivas & Yamazaki, 2016) (López, De Alba, & Rodríguez, 2012).

2.1.3 Manifestaciones clínicas.

2.1.3.1 Manifestaciones generales: Fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia y síntomas constitucionales.

2.1.3.2 Manifestaciones articulares: La artritis es la frecuente con 90% de los casos afectando articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpo, codo y rodillas.

2.1.3.3 Manifestaciones cutáneo-mucosas: El eritema malar en alas de mariposa, telangiectasias localizadas en mejillas, puente nasal, pabellones auriculares. Úlceras orales, vasculitis, purpura y úlceras ungueales (Vela, 2013)

2.1.3.4 Manifestaciones hematológicas: La anemia crónica, leucopenia con lifopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia y en algunos casos aplasia pura de la serie roja.

2.1.3.5 Manifestaciones cardiopulmonares: Pleuritis, derrame pleural, neumonitis lúpica, pericarditis con derrame pericárdico escaso, valvulopatía y cardiopatía isquémica.

2.1.3.6 Manifestaciones renales: Nefropatía lúpica con proteinuria, cilindriuria, síndrome nefrótico, nefrítico e insuficiencia renal.

2.1.3.7 Manifestaciones neuropsiquiátricas: Cefalea, alteraciones cognitivas, confusión, psicosis, convulsiones, neuropatías y plexopatías (Jiménez et al., 2011a).

2.1.4 Diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico se basa principalmente en la historia clínica, examen físico, exámenes generales (hemograma en busca de anemia crónica o de carácter hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia; examen de orina completo para detectar proteinuria, hematuria, leucocituria, cilindros celulares; análisis de la función renal; pruebas inmunológicas como anticuerpos antinucleares, anti-ADNdc, anti-SSa (Ro), anti-SSb(La), anti-Smith, anti-RNP y antifosfolípidos. Apoyados con los criterios de SLICC (MDS, 2015) (Muangchan, 2015).

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad para evitar complicaciones posteriores, reconocer los brotes de actividad lúpica y diferenciarlo de los problemas metabólicos, de las infecciones, de los efectos secundarios de ciertos medicamentos y otras patologías concomitantes. El tratamiento se basa principalmente en corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inmunosupresores, antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina) y lo recomendado en la actualidad la terapia biológica (Vela, 2013) (Muangchan, 2015).

Se recomienda antes de iniciar el tratamiento con antipaludicos al menos realizar test oftalmológicos como: Fondo de Ojo (FO) y campimetría para determinar el estado basal de las

estructuras internas del ojo y test objetivos en caso de disponibilidad como; la Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT) o la electroretinografía multifocal (mfERG) (García, Ventura, Ryder, De Oliveira, & Berrocal, 2018).

2.2 HIDROXICLOROQUINA EN EL TRATAMIENTO DEL LES.

Los antipalúdicos desde años anteriores han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes especialmente LES y artritis reumatoide. La HCQ continúa siendo la más usada en la actualidad por su eficacia terapéutica, por su seguridad comprobada en múltiples estudios. Por sus beneficios como; disminuir la actividad, la severidad y la frecuencia de los brotes de la enfermedad, reduciendo el daño orgánico en general (Danza, Graña, Goñi, & Ruiz, 2016).

Dentro de otros beneficios, mejora el perfil cardiometabólico, el lipídico, el metabolismo de los glúcidos, la protección contra procesos infecciosos, el control de la nefritis lúpica, la profilaxis de la trombosis y actúa como ahorrador de corticoide, dando como resultado un aumento de la supervivencia del paciente con LES. Según Danza, Graña, Goni, & Ruiz (2016), en un estudio realizado en 232 pacientes de los cuales el 83% de las muertes ocurrieron en pacientes no tratados con antimaláricos, $p < 0,001$ resultados que corroboran los beneficios de este fármaco como parte del tratamiento de LES (Danza, Graña, Goñi, & Ruiz, 2016).

2.2.1 HIDROXICLOROQUINA Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Los antimaláricos principalmente la hidroxiclороquina tienen particularidades farmacológicas importantes lo que ha sido de gran utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y reumatológicas.

2.2.1.1 Farmacodinamia.

La HCQ es un fármaco perteneciente al grupo 4-aminoquinoleína, melanotrópico que se acumula en el tejido que contiene gran cantidad de melanina como; la piel, el cuerpo ciliar y la retina. Tiene la capacidad de obstaculizar la presentación de autoantígenos, bloquea la respuesta de los linfocitos T y reduce la producción de mediadores inflamatorios. Su efecto antiinflamatorio se obtiene de 4 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento. Tiene amplia distribución por el tejido muscular, el bazo, el hígado, los riñones, las células de la sangre y las suprarrenales (Ding, Denniston, Rao, & Gordon, 2016) (Ashby, Wakefield, Beilby, Foss, & The, 2012), (Danza, Graña, Goñi, & Ruiz, 2016)

2.2.1.2 Farmacocinética.

La HCQ se acumula en los tejidos con grandes volúmenes de distribución lo que favorece a tener una vida media prolongada. Este fármaco alcanza niveles estables en el plasma aproximadamente dentro de los 3 a 4 meses, lo que explica su efecto terapéutico retardado. Su biodisponibilidad es del 70-80% después de la administración oral. Se metaboliza en el hígado y tienen eliminación renal. La vida media de eliminación es de 30 a 50 días (Danza et al., 2016).

2.2.1.3 Dosis.

La HCQ se presenta en comprimidos de 200 y 400mg. La guías clínicas recomiendan la dosificación basada en el peso corporal ideal, en lugar del peso corporal real para disminuir el riesgo de toxicidad ocular inducida por antipalúdicos (Donate & Blanco, 2018). La dosis máxima es de 6.5mg/kg de peso ideal /día. Los pacientes delgados pueden recibir dosis superiores a la

recomendada si utilizan el índice corporal ideal, mientras que las personas obesas o de baja estatura están en riesgo de toxicidad retiniana si usan el peso corporal actual o real (Yusuf, Sharma, Luqmani, & Downes, 2017).

2.2.1.4 Contraindicaciones.

La principal consideración a tener en cuenta es la hipersensibilidad conocida a compuestos de 4-aminoquinolina, maculopatía preexistente y el embarazo. La última es discutida debido a que la HCQ atraviesa la barrera placentaria alcanza el feto permitiendo mejores resultados en el contexto de LES materno. Un estudio de corte demostró una disminución de la morbilidad neonatal en madres con LES al reducir la tasa de prematuridad y de crecimiento intrauterino retardado, por lo que se recomienda este fármaco durante el embarazo y la lactancia (Yusuf et al., 2017).

2.2.1.5 Efectos adversos.

Dentro de los efectos adversos se encuentra el daño oftalmológico, debido a que la HCQ tiene predilección por la melanina del epitelio pigmentario retiniano, produciendo lesiones a este nivel desde leves hasta irreversibles. Otros efectos incluyen; los cardiovasculares con alteraciones de la conducción que se manifiesta con bloqueos aurículo-ventriculares y de rama. Insuficiencia cardíaca con patrón restrictivo e hipertrofia biventricular. Efectos gastrointestinales, anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Menos frecuente pero más perjudicial la neurotoxicidad (Danza et al., 2016).

2.2.2 BENEFICIOS DE LA HIDROXICLOROQUINA EN LES.

Dentro de los principales beneficios de la HCQ se mencionan a continuación:

- ❖ Inhibe la producción de interferón alfa, que desempeña un papel crucial en la patogénesis de LES (Costedoat, Dunogué, Morel, Le Guern, & Guettrot, 2014).
- ❖ Controla la enfermedad activa, reduce la frecuencia y severidad de los brotes permitiendo la remisión de la enfermedad.
- ❖ Inducción de la remisión renal en la nefritis lúpica membranosa en combinación con micofenolato como terapia inicial.
- ❖ Cardioprotección y reducción de lesión de órganos; ya que reduce significativamente el riesgo de eventos trombovasculares (Ashby et al., 2012).
- ❖ Retrasa la aparición de los primeros síntomas clínicos de LES en individuos susceptibles, disminuye la tasa de acumulación de autoanticuerpos y el número de especificidades de los mismos después del diagnóstico (Ashby et al., 2012).
- ❖ Se puede prescribir durante el embarazo y la lactancia en el contexto de LES materno (Jiménez, Hidalgo, Ruiz, & Ramos, 2011b).

2.2.3 ESTRUCTURAS DEL OJO.

Para Álvarez, (2016) el globo ocular posee forma esférica, es un órgano par, simétrico y forma parte del tercio anterior de la órbita. Para Lesly (2017) “está constituido por tres envolturas que de la periferia hacia el interior se denominan”:

- Capa externa, de consistencia fibrosa que da lugar a la esclerótica y la córnea.
- Capa media contiene la parte vascular, formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris.
- Capa interna, de estructura nerviosa que constituye la retina (Lesly, 2017).

Existen presentaciones poco frecuentes que involucran el globo ocular relacionado con LES tales como: Proptosis, enoftalmos, dolor orbital, visión borrosa, quemosis y restricción de la motilidad ocular, resultado de vasculitis o miositis orbital. El medicamento de elección para estas patologías incluye la HCQ en caso de no obtener resultados se debe considerar el uso de inmunosupresores (Shoughy & Tabbara, 2016).

2.2.3.1 Esclerótica.

Es la capa que sirve de cubierta y protección a la coroides, hacia adelante da lugar a la córnea transparente. Está formada por la parte externa en donde se insertan los músculos rectos y oblicuos del ojo (Álvarez, 2016). La parte interna en contacto con las coroides a la que se mantiene unida por vasos y nervios que la penetran. Presenta un agujero posterior por donde emerge el nervio óptico (Marieb, 2008) (Lesly, 2017).

2.2.3.2 Córnea.

Corresponde a la capa transparente del ojo en la que se distinguen: La cara anterior que es convexa, lisa, se mantiene humedecida por lágrimas y tiene contacto con el medio externo. La cara

posterior cóncava constituye la pared anterior del ojo (Lesly, 2017). Se encuentra inervada por las arterias provenientes de los vasos ciliares cortos anteriores y posteriores que nacen de las ramas de los nervios ciliares. No contiene vasos sanguíneos ni linfáticos (Marieb, 2008) .

Las lesiones de la córnea asociadas a LES se pueden manifestar como síndrome de ojo seco, erosión corneal recurrente, infiltración corneal periférica, queratitis, ulcerativa e intersticial, la principal elección de tratamiento en estos casos son los corticoides. Mientras que las lesiones asociadas a HCQ se manifiestan como depósitos corneales blanco grisáceo en el epitelio y estroma anterior en la parte inferior de la córnea (Shoughy & Tabbara, 2016).

2.2.3.3 Úvea.

Es la capa interna de la esclerótica, vascularizada, está formada por 3 estructuras localizadas en la parte anterior del globo ocular. Así como: El iris, el cuerpo ciliar y la coroides. Como complicación asociada a LES se puede mencionar la uveítis anterior no granulomatosa relacionada con inflamación escleral que produce defectos de la visión y la aparición de hipopion (Boyd, 2013).

2.2.3.4 Coroides.

Es una estructura delgada, frágil, se encuentra situada entre la retina y la esclerótica, posee una gran vascularización cuya función es la nutrición y oxigenación de la retina. Su coloración oscura está dada por la melanina la cual le permite captar luz directa e impide la reflexión de la misma. La parte posterior se encuentra unida a la esclerótica y está atravesada por el nervio óptico (Latarjet & Ruiz, 2005) (Lesly, 2017).

2.2.3.5 Cuerpo ciliar.

Corresponde a la parte musculo-vascular formada por 2 partes: La anterior por el músculo ciliar y la posterior por los procesos ciliares, se encuentran localizada entre la coroides y la circunferencia del iris. Está formado por un grupo de paquetes vasculares unidos a una red capilar que da origen a la estructura conocida como humor acuoso (Lesly, 2017)

2.2.3.6 Iris.

Es la membrana localizada detrás de la córnea, tiene forma de disco, separa la cámara anterior de la posterior, se encuentra perforado en el centro por una estructura denominada pupila, formada por células pigmentadas y fibras musculares lisas. “Está marcada por estrías radiadas que corresponde a los vasos del iris” (Lesly, 2017). La circunferencia interna rodea a la pupila con dimensiones variables. Su función principal es controlar la cantidad de luz que penetra al ojo (Marieb, 2008).

2.2.3.7 Retina.

La retina es un tejido que cubre la parte interna del globo ocular desde la ora serrata hasta el nervio óptico, sensible a la luz. La estructura interna de la retina consta de células neurosensoriales (fotorreceptores) y el EPR que se apoya sobre una capa vascular denominada coroides, encargada de nutrir y oxigenar al EPR (Boyd, 2013). Está formada por una parte periférica encargada de la visión periférica y la central formada por la mácula y esta a su vez por la fovea que permite la visión central (Rodríguez, Sáez, & Rodríguez, 2014). Esta es la estructura más afectada por la HCQ por un mecanismo poco específico.

2.2.3.8 Cristalino.

Es una estructura en forma de lente biconvexo, transparente, elástico, localizado delante del humor vítreo y detrás del iris. Su principal función es permitir enfocar objetos a diferentes distancias, la acomodación y la refracción de la luz (Latarjet & Ruiz, 2005).

2.2.3.9 Cuerpo vítreo.

Es una sustancia gelatinosa, transparente, localizada en la cara posterior del cristalino y la cara interna de la retina. Está formada por la membrana vítrea y el humor vítreo. Su función es mantener la forma del globo ocular (Latarjet & Ruiz, 2005) (Lesly, 2017).

2.2.3.10 Cámaras del globo ocular y humor acuoso.

El globo ocular está conformado por 2 cámaras: La anterior y la posterior, la primera contiene el humor acuoso, un líquido incoloro que interviene en la nutrición de las estructuras que no tiene aporte sanguíneo como la córnea y el cristalino. Se comunica con la cámara posterior a través de la pupila (Boyd, 2013) (Lesly, 2017).

Existen patologías oculares que están en relación con la propia enfermedad como se menciona; epiescleritis, queratitis, vasculitis, coreiorretinopatía central serosa y parálisis de los nervios craneales (López et al., 2012).

2.2.4 RETINOPATÍA INDUCIDA POR HIDROXICLOROQUINA.

Los antipalúdico son ampliamente utilizados en nuestro país y en aquellos países en vías de desarrollo debido a su bajo costo y a su eficacia en enfermedades autoinmunes reumáticas, especialmente LES (Garza-León, Flores-Alvarado, & Muñoz-Bravo, 2016). Sin embargo, la HCQ tiene mínima toxicidad con respecto a la CQ por la presencia del grupo hidroxilo que restringe la capacidad de este fármaco de atravesar la barrera retiniana desde la sangre (Danza, Graña, Goñi, & Ruiz, 2016). Sin embargo, se altera el pH del lisosoma del epitelio pigmentario retiniano (EPR) dando como resultado niveles altos de lipofuscina que se acumulan con la edad y se asocia con degeneración de los fotorreceptores (Ding et al., 2016).

El cese de la medicación, debido a la vida media larga del fármaco, no siempre interrumpe la progresión de la toxicidad una vez establecida, puede limitar el alcance de los déficits estructurales y funcionales y reducir el riesgo de pérdida visual irreversible. Según los estudios puede haber restablecimiento de la función visual en la retinopatía por HCQ tras el cese del tratamiento farmacológico, pero sin obtener mejoría de los parámetros estructurales (Geamănu, Popa, Marinescu, Geamănu, & Voinea, 2014).

2.2.4.1 Epidemiología.

En una revisión ejecutada (2006) acerca de la toxicidad ocular por HCQ, Yam Y know han revelado que en 1963 se publicó el primer caso relacionado con retinopatía por antipalúdicos. Hasta mayo de (2005) sólo se habían encontrado 47 casos publicados en todo el mundo, a pesar de que se estimó que aproximadamente 1 millón de pacientes en este periodo de tiempo se encontraban recibiendo tratamiento con HCQ. Otro estudio realizado en California (Estados Unidos) han expuesto que de un grupo de 1.207 pacientes que recibieron este fármaco solo uno desarrollo retinopatía, reportando una incidencia de 0.08% (Ophthalmologists, 2018).

Se cree que los estudios más antiguos subestimaron la incidencia y prevalencia de retinopatía por HCQ, debido a que los casos se detectaron con test de fondo de ojo y campimetría. Además incluyeron en la investigación pacientes que recibieron tratamiento con HCQ a corto plazo, es decir menor de 5 años (Donate & Blanco, 2018). Las nuevas herramientas de diagnóstico han permitido la detección más sensible de la retinopatía antes de que las anomalías del fondo se manifiesten (Yusuf et al., 2017) .

Actualmente la incidencia se estima de 0.5-2.0%. La prevalencia es aproximadamente 6 al 10% en dependencia de la dosis acumulada y duración de tratamiento (Wallace, Pisetsy, & Curtis, n.d.). Nuestro país y a nivel de América Latina no cuenta con estadística relacionada con el tema.

2.2.4.2 Mecanismo de toxicidad retiniana.

El mecanismo de toxicidad retiniana es poco conocido. Los primeros cambios surgen en el citoplasma de las células ganglionares, los fotorreceptores, el EPR donde el fármaco se adhiere a la melanina interviene negativamente en el metabolismo de las células de la retina y conduce a efectos tóxicos lentos y crónicos (Marmor, 2003) .Otra hipótesis apoyada en la situación macular de la toxicidad es la filtración de la luz o el metabolismo del cono que pueden desempeñar un papel en su efecto (Hemang, 2015).

Los estudios in vitro sobre células EPR cultivadas sugieren que la HCQ altera el pH del lisosoma del RPE, lo que resulta en niveles más altos de lipofuscina, un tipo de pigmento que comúnmente se acumula con la edad y se asocia con la degeneración de los fotorreceptores (Stelton, Connors, Walia, & Walia, 2013).

2.2.4.3 Factores de riesgo.

2.2.4.3.1 Edad.

La edad actualmente ya no constituye un elemento de riesgo mayor, las personas mayores de 60 años presentan modificaciones maculares y resulta difícil distinguir la retinopatía temprana por HCQ. Según Martínez-Costa revela, que con el incremento de la edad se produce un aumento de la sensibilidad retiniana por la presencia de maculopatía y la disminución del filtrado glomerular que dificulta la excreción adecuada del fármaco. Un estudio de 32 personas que tomaban HCQ encontró que la electrorretinografía (mrERG) podía detectar cambios en el curso del tratamiento en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) (Ding et al. 2016).

2.2.4.3.2 Dosis diaria.

Dosis mayores de 400 mg o mayores de 6.5 mg / kg/día constituyen un elemento de riesgo menor. La HCQ tiene mala distribución en la grasa por lo que debe calcularse tomando en cuenta el peso corporal ideal para disminuir el riesgo de sobredosis en pacientes en sobrepeso u obesos (Donate & Blanco, 2018). Según estudios ejecutados por Melles y Marmor, establecieron que el peso corporal ideal es el mejor indicador de toxicidad retiniana en relación con el peso corporal real (Donate & Blanco, 2018). El riesgo de retinopatía aumenta de 2 a 3 veces más con dosis mayores (Marmor et al., 2016).

La dosificación basada en el peso corporal ideal en lugar del actual se ha convertido en el medio recomendado para calcular la dosis segura de HCQ de acuerdo con la Asociación Americana

de Oftalmología (AAO) (2016) (Parikh et al., 2016)(Yaylali, Sadigov, Erbil, Ekinci, & Akcakaya, 2013).

2.2.4.3.3 Dosis acumulada.

Las pautas de la AAO (2011) acordaron que la dosis acumulada de 4100g incrementan el compromiso de la retina , equivalente a 6,85 años de tratamiento a 400 mg y 13,7 años de tratamiento a 200 mg (Donate & Blanco, 2018). Sin embargo, la AAO (2016) ya no considera muy importante este factor de riesgo (Yusuf et al., 2017).

2.2.4.3.4 Duración de tratamiento.

En las pautas de la AAO (2011 y 2016), manifiestan que la detección de retinopatía debe comenzar después de 5 años de tratamiento con HCQ, ya que constituye *un factor de riesgo mayor*. Además, recomiendan que puede iniciar precedentemente a los 5 años de tratamiento si existen factores de riesgo concomitantes como; la insuficiencia renal o el uso de tamoxifeno (Donate & Blanco, 2018). Tiene una baja toxicidad en los primeros años con aumento brusco durante los 6 a 12 años (Wolfe & Marmor, 2010) (Stelton et al., 2013).

2.2.4.3.5 Disfunción hepática y renal.

La eliminación del fármaco es por metabolismo hepático y renal. Alteraciones en estos órganos podrían ocasionar sobredosificación del fármaco en sangre e inducir retinopatía. Un estudio valoró los factores sistémicos que establecen la concentración sérica de HCQ y acordó que la falla renal

se relacionó con una concentración sérica del fármaco significativamente mayor. Así también una reducción del 50% del filtrado glomerular (FG) se asoció con una duplicación de la tasa de retinopatía por HCQ. A su vez se demostró un efecto preservador en los pacientes con riesgo de nefritis lúpica (Ashby et al., 2012) (Palma, Rubio, Soro, & García, 2013).

2.2.4.3.6 Retinopatía o maculopatía preexistente.

La maculopatía preexistente es una contraindicación absoluta para el tratamiento con antipalúdicos y los criterios de la AAO lo declaran como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de retinopatía (Donate & Blanco, 2018). La determinación de las concentraciones de hidroxicloroquina en sangre según el estudio PLUS determina que si es baja indica falta de eficacia o mala adherencia y a la inversa es indicativa de toxicidad (Durcan, 2015).

2.2.4.3.7 Tamoxifeno.

El tamoxifeno es un medicamento que se utiliza como terapia complementaria en el cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos. Tiene un riesgo potencial de causar maculopatía, retinopatía pigmentaria y cambios reversibles de la córnea. Un control de casos de 2361 pacientes que tomaron HCQ durante al menos 5 años reveló que hubo un riesgo significativamente mayor de retinopatía en pacientes que tomaban tamoxifeno. Su uso se mencionó específicamente como un *factor de riesgo* principal para la retinopatía HCQ en las recientes guías AAO revisadas (2016) (Yusuf et al., 2017)(Melles & Marmor, 2014).

2.2.4.4 Criterios de riesgo en terapia con HCQ.

Tabla N° 1. Criterios de riesgo en terapia con HCQ

Terapia con HCQ	Bajo riesgo	Alto riesgo
Peso	Menor de 6.5mg/kg de peso ideal. 200-400mg/día	Mayor de 6.5 mg/kg de peso ideal. Más de 400mg/día
Duración de tratamiento	Menor de 5 años	Mayor de 5 años
Dosis acumulada	Menor de 1000gramos	Mayor de 1000gramos
Disfunción hepática y renal	No	Si
Enfermedad macular	No	Si

Fuente: (Geamănu Pancă et al, 2014)

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

2.2.4.5 Manifestaciones clínicas.

Los pacientes pueden permanecer asintomáticos y presentar lesiones detectables en el FO o campimetría que pueden evolucionar a la presentación clásica de maculopatía en “ojo de buey” con potencial central extenso y pérdida del EPR. Este estado clínico se asocia con pérdida visual severa e irreversible que puede complicarse con edema macular cistoide secundario, membrana epirretiniana y otras secuelas. Se debe tomar en cuenta que muchos pacientes permanecen asintomáticos pero no es indicativo de integridad de la retina (Yusuf et al., 2017).

La retinopatía clínicamente se presenta con: Premaculopatía y retinopatía verdadera. Generalmente no suele estar comprometida la agudeza visual, pero puede manifestarse como visión de halos y fotofobia. Aunque también pueden presentarse síntomas inespecíficos sugerentes

de toxicidad retiniana como: problemas en la lectura y visión borrosa con escotomas paracentrales (Cuende, 2003) (O. González, Mesa, González, Morejon, & Zozaya, 2010).

La detección temprana de retinopatía HCQ puede mostrar cambios estructurales o funcionales en la mácula antes del desarrollo de los síntomas o anomalías del fondo de ojo. La mayoría de pacientes presentan inicialmente alteraciones en el FO y campos visuales que son indicativos de retinopatía. Las lesiones campimétricas inician con escotomas paracentrales que convergen conformando un anillo pericentral que conforme aumentan compromete la fovea y luego la retina (Rodríguez & Saenz, 2014)

2.2.4.6 Diagnóstico.

La retinopatía inducida por HCQ es poco frecuente. Sin embargo, las alteraciones que produce son permanentes e irreversibles por lo que es fundamental detectar los primeros signos de toxicidad en estado de premaculopatía, se utilizan test en los que se obtienen datos subjetivos; como es el FO y la campimetría 10-2 que permiten detectar cambios pigmentarios a nivel de la mácula y signos tempranos de maculopatía conocida como *ojo de buey* (Tejera, Shanahan, García, Hernández, & Borges, 2015). Los test objetivos como el SD-OCT muestran la integridad de la retina. Mientras que la mfERG y la AF detectan anomalías funcionales (Marmor et al., 2016).

Las AAO recomienda para el diagnóstico pruebas objetivas (SD-OCT, AF, mfERG), pruebas subjetivas; análisis de campo visual y FO. Los datos sugieren que los escotomas sutiles en 10-2 campos visuales pueden ser evidentes antes de que los cambios estructurales en SD-OCT (Nika, 2014). Las pautas sugieren que al menos una prueba objetiva debe confirmar los hallazgos en las pruebas subjetivas antes de confirmar un diagnóstico de retinopatía por HCQ (Piñero, Monllor, Camps, & De Fez, 2017) (Cukras et al., 2015).

Un gran estudio de 2361 pacientes que utilizaron HCQ durante más de 5 años, los mismos que fueron evaluados con 10-2 campos visuales y SD-OCT, lo que permitió reconocer la toxicidad retiniana, la prevalencia del estudio fue del 7.5%. No obstante, varía la dosis habitual y la duración del tratamiento. Los pacientes que recibieron dosis de aproximadamente 5 mg/kg/peso real presentaron menor de toxicidad que los que recibieron dosis superiores, con un riesgo menor del 1% en 5 años de terapia y 2% en 10 años (J. Rodriguez & Saenz, 2014).

Según los últimos estudios realizados por la AAO los test que no se recomiendan para el screening de retinopatía son; la retinografía, la angiografía con fluoresceína y al electrorretinografía de capa difusa (Tejera, Shanahan, García, Hernández, & Borges, 2015). Mientras que el test de colores y la rejilla de Amsler ya no se consideran específicas para detectar enfermedades precoces de la retina con la llegada de las nuevas herramientas diagnósticas (O. González et al., 2010) (Palma et al., 2013) (Tejera, Shanahan, García, Hernández, & Borges, 2015).

La mfERG multifocal actualmente se considera el test de screening que posee elevada especificidad y sensibilidad para detectar toxicidad por HCQ, ya que puede revelar signos tempranos de afección retiniana en ausencia de sintomatología clínica o cambios en otros test. La AF es un procedimiento diagnóstico no invasivo que evalúa la distribución de la lipofuscina y de otros fluoróforos en el EPR que son indicativos de los cambios iniciales en ciertas enfermedades retinianas (Tejera, Shanahan, García, Hernández, & Borges, 2015) (Liu, Utset, & Bernard, 2016).

2.2.4.7 Fondo de ojo.

El principio consiste en observar el FO mediante un foco luminoso potente, induciendo una fuerte miopía mediante la colocación de una lente convergente de forma que la retina refleja la luz

y la lente proyecta una imagen real e invertida del ojo. De esta manera observándose algunas estructuras de la parte posterior del globo ocular como; la retina, la mácula, los vasos sanguíneos, el disco óptico y la coroides. El examen del FO tiene un papel importante para detección de cambios maculares, pero no se considera una herramienta sensible porque no detecta la etapa temprana la toxicidad retiniana (Geamănu et al., 2014).

Gráfico N° 1. Fondo de ojo y cambios maculares



Fuente: (Hemang, 2015)

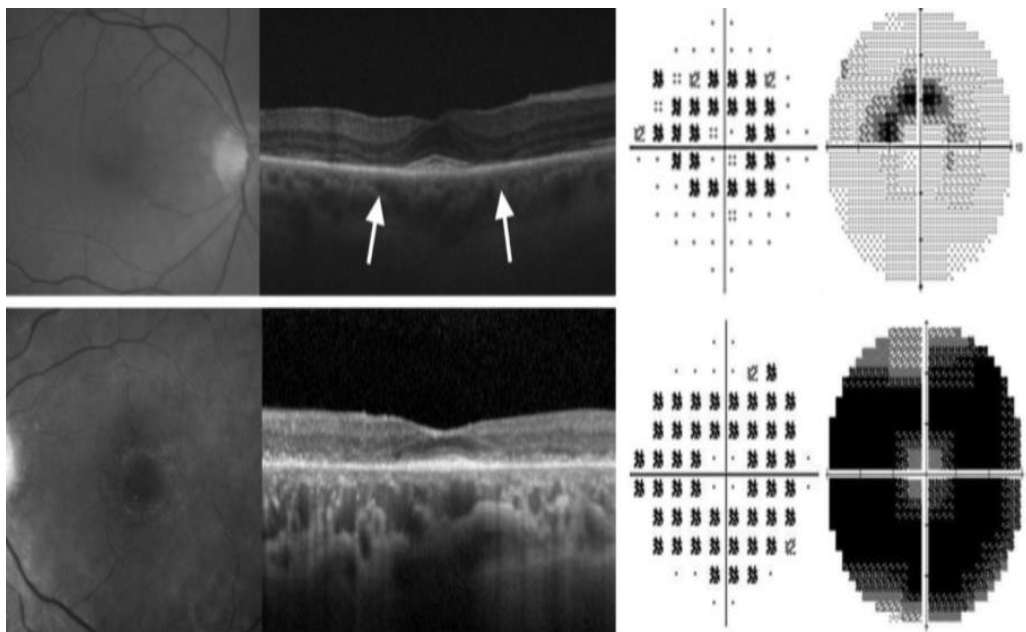
Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Las alteraciones que se pueden encontrar en el FO consta de un moteado macular hiper pigmentado, que al inicio está circunscrito por un halo despigmentado y posteriormente por un anillo hiperpigmentado que le da el aspecto de ojo de buey. Cuando el daño es severo se observa una disminución del grosor de las arteriolas y en la periferia un patrón coroidal granulado fino. Las alteraciones fundoscópicas pueden estar en relación con otras patologías retinianas por lo que se debe complementar con un estudio objetivo (Cukras et al., 2015).

2.2.4.8 Campos visuales.

Es la prueba más sensible dentro de los test subjetivos para el diagnóstico temprano de retinopatía por HCQ. La campimetría consta de 68 puntos en los 10 grados centrales que comprende el campo visual. Es una prueba fácil y accesible sin embargo requiere atención y colaboración por parte del paciente para que se realice correctamente. Se puede observar signos de toxicidad temprana como escotomas paracentrales aislados que puede evolucionar hasta formar un anillo parafoveal completo (J. Rodriguez & Saenz, 2014) .

Gráfico N° 2. Cambios en el FO, SD-OCT y campos visuales



Fuente: (Marmor et al., 2016)

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

En un estudio se identificó los puntos de escotoma adyacentes, y los identificados en una zona anular entre 2 y 8 grados de fijación encontrando más probabilidad de presentar retinopatía por

HCQ (Donate & Blanco, 2018). Los escotomas parafoveales son típicos, mientras que los escotomas supero nasales son la anomalía más común, ya que la región paramacular inferotemporal a menudo se ve afectada en primer lugar. Cualquier escotoma persistente o convincente debe solicitar una evaluación mediante SD-OCT, AF o mfERG (Yusuf et al., 2017).

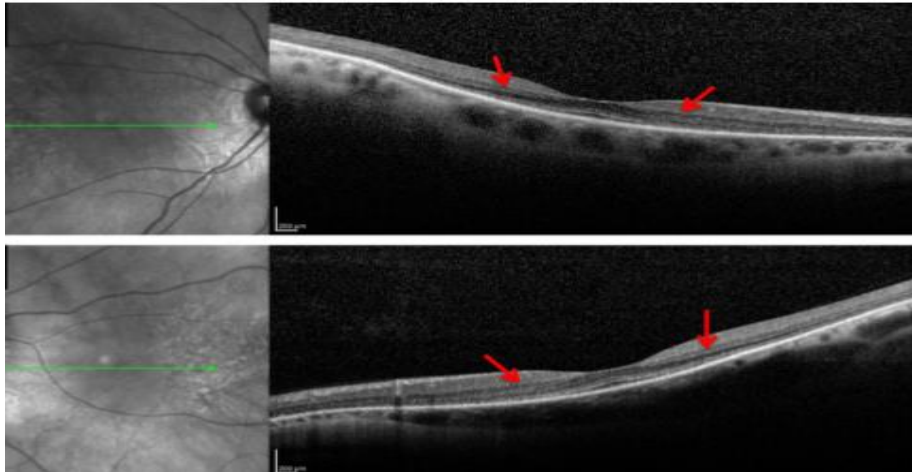
2.2.4.9 Tomografía de coherencia óptica.

Desarrollada por Huang et al. En 1991, es una técnica de interferometría de baja coherencia que permite registrar imágenes de cortes transversales de tejidos con resolución micrométrica de profundidad de penetración milimétrica, lo que permite observar imágenes con alta definición. Es un método muy sensible que utiliza una fuente de luz que incide directamente en el tejido ocular que permite el estudio de la retina y especialmente de la mácula gracias a su gran capacidad de resolución (Kellner, Weinitz, Farmand, & Kellner, 2014).

Según los estudios realizados por Rodríguez-Padilla et al, sobre la toxicidad ocular temprana en la que se observa una disolución de la línea de conjunción del segmento interno y externo de los fotorreceptores de la zona parafoveal. Si progresa la toxicidad se produce la reducción de la capa nuclear externa de la retina parafoveal, mientras que la retina externa foveal permanece intacta. Se produce una imagen ovoide, macular denominada “platillo de volante” y en casos avanzados se produce una pérdida de la retina externa, fotorreceptores y atrofia del EPR correspondiente a maculopatía en ojo de buey (Johnston, Darvill, & Thomson, 2015).

La imagen que se presenta a continuación indica lesiones típicas a nivel de la retina producidas por la HCQ.

Gráfico N° 3. SD-OCT afinamiento de la retina externa



Fuente: (Garcia et al., 2018)

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

La integridad de la membrana externa constituye un signo de buen pronóstico debido a que forma la barrera hematorretiniana externa, en caso de que se produzca alteraciones a este nivel se debe discontinuar la administración de HCQ, para permitir regenerar los fotorreceptores y la posible recuperación de función visual. Es por esta razón que este estudio se considera a su vez diagnóstico y pronóstico (Tejera, Shanahan, García, Hernández, & Borges, 2015).

2.2.4.10 Electroretinografía multifocal (mfERG).

Es una herramienta que facilita una evaluación objetiva y funcional de la retina. La mfERG permite estimular varias estructuras de la retina con respuestas representadas en un mapa topográfico que permite identificar áreas locales de mayor sensibilidad, declives compatibles con lesiones tempranas producidas por HCQ. Actualmente se considera como la prueba estándar de oro por su elevada sensibilidad en detectar alteraciones mínimas de la retina (Yusuf et al., 2017) (Donate & Blanco, 2018). Cabe mencionar que el acceso local a las pruebas electro-diagnósticas

es poco probable para la mayoría de los pacientes ya que no está disponible en todos los establecimientos de salud.

Según, Browning y Lee en un estudio retrospectivo, realizado en España en 119 pacientes que fueron tratados con HCQ mostraron que la sensibilidad para la SD-OCT y la mfERG fue de 78.6% y 92.9 %, respectivamente como detectores de retinopatía. Con una especificidad del 98 % para la SD-OCT. Además añadieron que la sensibilidad sería del 100% si se combinara las 2 técnicas antes mencionadas (Rodríguez, Sáez, & Rodríguez, 2014). Se mencionan otro estudio como la perimetría multicanal que permite evaluar la sensibilidad de la zona parafoveal en busca de alteraciones acromáticas y de la visión de color (Piñero, 2017)

2.2.4.11 Tratamiento.

No existe un tratamiento seguro una vez establecida la retinopatía por HCQ, la interrupción del fármaco es lo indicado para evitar la progresión de la enfermedad a una fase tardía. Sin embargo, esto no asegura que se detenga el daño retiniano hasta la eliminación completa del fármaco por el organismo (Tejera, Shanahan, García, Hernández, & Borges, 2015) (Asensio, 2015).

Es importante categorizar los pacientes de acuerdo a los factores clínicos individuales en; bajo riesgo y alto riesgo. En los primeros la toxicidad es poco probable durante los primeros cinco años de tratamiento , mientras que en los segundos es mayor el riesgo de toxicidad ocular por lo que requieren controles oftalmológicos periódicos (Tejera, Shanahan, García, Hernández, & Borges, 2015) (Shoughy & Tabbara, 2016). Una vez instaurada la retinopatía esta puede avanzar a pesar de haber discontinuado el tratamiento, de ahí la importancia de detectar alteraciones oftalmológicas tempranas (Ferrerías, Abecia, Pajarín, & Honrubia, 2007) (Donate & Blanco, 2018).

2.2.4.12 Monitoreo.

Se debe realizar un monitoreo por lo general anual en pacientes que presenten componentes de riesgo. Se suspenderá oportunamente la terapia ante el primer signo de daño potencial para limitar el desarrollo y la pérdida de la función visual. Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo de retinopatía por el médico que los prescribe y la importancia del monitoreo continuo, tomando en consideración sus factores de riesgo oculares y sistémicos específicos. Esto debe estar de acuerdo con la evidencia más reciente ,su estado sistémico y ocular actual (Yusuf et al., 2017).

La monitorización sérica de la HCQ se puede utilizar en pacientes con disfunción renal o hepática que pueden presentar metabolismo o excreción variable de HCQ para diferenciar el cumplimiento o fracaso del tratamiento (Cantú et al., 2010) (Jallouli et al., 2015).

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

La HCQ es un antipalúdico muy eficaz para el control de las patologías del tejido conectivo especialmente LES. Tiene menor incidencia de efectos secundarios en relación a la CQ, pero puede provocar toxicidad retiniana severa cuando se administra por periodos prolongados o a dosis altas. La prevención de la pérdida de la visión permanente es la detección precoz a través de test oftalmológicos objetivos, subjetivos y chequeos periódicos principalmente en pacientes con factores de riesgo.

De esta manera se contribuye a disminuir los casos relacionados con esta patología y permite mantener una calidad de vida (Columbié, Hernández, Hernandez, & Cabal, n.d.) (Gonz & Al, n.d.). Además, es importante que el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo como centro de referencia nacional cuente con estadística relacionada con esta patología.

3.1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las principales manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con HCQ en los pacientes con diagnóstico de LES?

3.1.3 OBJETIVOS DEL PROYECTO.

Objetivo General:

- ❖ Determinar la incidencia de las principales manifestaciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de LES que reciben tratamiento con HCQ.

Objetivos específicos:

- ❖ Describir las manifestaciones oftalmológicas relacionadas con el tratamiento con HCQ.
- ❖ Identificar los principales factores predisponentes para desarrollar maculopatía y toxicidad retiniana.
- ❖ Establecer la relación entre FG y toxicidad retiniana asociada a HCQ.
- ❖ Evaluar la toxicidad ocular en función de la dosis y el tiempo de exposición al tratamiento con HCQ.

3.2 METODOLOGÍA

3.2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

A continuación, se enuncian las principales variables clasificadas de acuerdo a la definición, indicador, escala operacional, tipo y medida estadística.

Tabla N° 2. Tabla de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA ESTADISTICA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años	1.18-28 2.29-39 3.40-65 4.> 65	Variable categórica	Proporción Frecuencia relativa
Sexo	Es nuestra anatomía como femenino, masculino o intersexual.	Fenotipo	1.Masculino 2.Femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Proporción Frecuencia absoluta
I.M.C	Indicador de la correlación entre el peso y la talla usada frecuentemente para identificar el peso de una persona.	Bajo peso Sobrepeso	1.Bajo peso < de 18.5kg 2. Peso adecuado 18.5-24.9 kg. 3. Sobrepeso > o = 25kg 4. Obesidad > o = a 30kg.	Cualitativa ordinal	Proporción Frecuencia relativa
Comorbilidades.	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Si No	1.HTA 2.DM2 3.Retinopatía previa	Categórica	Porcentaje Frecuencia absoluta
Duración de tratamiento.	Es el tiempo de haber recibido un fármaco, cuya finalidad es el alivio de los síntomas o la curación.	Menor de 5 años Mayor de 5 años	1. Menos de 12 meses. 2. De 1 -4 años 3. Más de 5 años.	Categórica	Frecuencia relativa

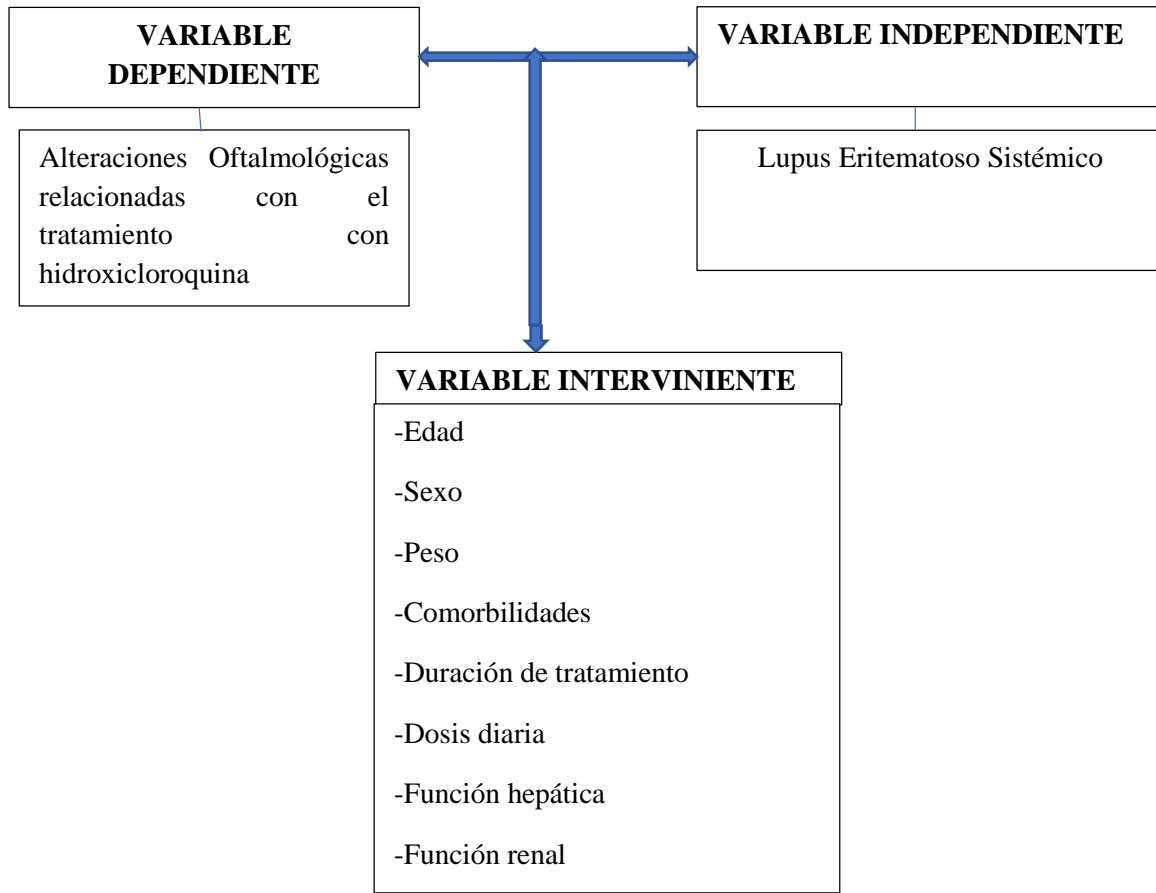
Dosis diaria De HCQ	Es la cantidad en miligramos al día de acuerdo a peso ideal	Mínima Máxima	Menos de 6.5mg/kg /día Más de 6.5mg/kg/día	Categórica	Frecuencia absoluta
Función renal	Corresponde a la función de los riñones que permite eliminar toxinas, desechos metabólicos y exceso de iones en la forma de orina.	Pruebas de función renal medida por aclaramiento de creatinina	1.>o = 90ml/min 2.60-89 ml/min 3.45-59 ml/min 4.30-44 ml/min 5.15-29 ml/min 6. < de 15ml/min	Categórica	Razón de frecuencia absoluta Porcentaje
Función hepática	Son un conjunto de pruebas bioquímicas que permiten detectar el estado de las distintas funciones del hígado.	Pruebas de función hepática	1.Citolisis 2.Colestasis 3. Falla hepática 4.Ninguna	Cualitativa nominal politómica	Porcentaje Frecuencia absoluta

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

3.2.2 MATRIZ DE VARIABLES.

En el siguiente grafico indica la clasificación funcional de las variables en base a los objetivos.

Gráfico N° 4. Matriz de variables



Elaborado por: Cuasque V. (2018)

3.2.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.

Población Incluyen los pacientes con diagnóstico de LES que acuden al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo del servicio de Medicina Interna del 18 de abril al 31 de agosto 2018, se analizó un número de 250 historias clínicas digitales en el HOSVITAL.

Muestra: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Incluyen los pacientes con diagnóstico de LES que se encuentran recibiendo tratamiento con HCQ que acuden al servicio de Medicina Interna en el periodo del 18 de abril al 31 de agosto 2018.

Método de muestreo: El muestreo se realizó mediante un cálculo probabilístico simple aleatorizado, sin embargo, utilizaremos:

Nivel de confianza: Según el universo de pacientes siendo de tipo finito y con Z score de 95% de nivel de confianza.

Precisión: 2%

Proporción: 10%

Error estándar: 5%

Se calculó la muestra utilizando el statcalc de EpiInfo7 dando como resultado una muestra de 90 pacientes.

Population size	300
Expected frequency	10%
Acceptable margin of error	5%
Design effect	1.0
Clusters	1

Confidence Level	Cluster Size	Total Sample
80%	49	49
90%	74	74
95%	95	95
97%	108	108
99%	133	133
99.9%	170	170
99.99%	194	194

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

3.2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes diagnosticados de LES que acudieron al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo que se encontraban recibiendo tratamiento con HCQ, tomando en cuenta las siguientes características:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de LES recibiendo tratamiento con HCQ.
3. Consentimiento informado firmado por el participante en la investigación.

3.2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Afección retiniana previa al tratamiento con HCQ.
2. Retinopatía secundaria a hipertensión arterial.
3. Retinopatía secundaria a diabetes mellitus tipo 2.

3.2.6 TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo de corte transversal cuyo objetivo fue el de conocer las principales alteraciones oftalmológicas secundarias al tratamiento con HCQ en una población de pacientes con LES, posterior a la realización de test oftalmológicos y análisis estadístico.

3.2.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

a. Técnicas de investigación

- ❖ Revisión documental
- ❖ Entrevista estructurada

b. Fuente de datos

Se recolectó información indirectamente a través de registros existentes en historias clínicas digitales del HOSVITAL de todos los pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital de Eugenio Espejo correspondiente a la edad, el sexo, el índice de masa corporal (I.M.C), las

comorbilidades, la función hepática y renal. Se generó una base de datos cuya información es confidencial.

c. Instrumentos a utilizar

Como apoyo se utilizó el programa Google forms para ingresar los datos, conjuntamente con el programa Microsoft Excel.

3.2.8 PROCEDIMIENTO DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN.

Previa autorización de los diferentes servicios y consentimiento del paciente se les realizó; FO, campos visuales y SD-OCT. Los estudios se realizaron por un médico especialista en oftalmología. Para el fondo de ojo, se utilizó un oftalmoscopio binocular indirecto marca VANTAGE PLUS con tecnología de iluminación fría LED que provee una iluminación brillante, blanca en cantidad y calidad suficiente; permitiendo el diagnóstico de situaciones de retina no visibles con iluminación xenón.

Para los campos visuales, requirió de un campímetro marca KOWA AP-7000, con test de umbral como gold estándar, brindando una evaluación precisa y consistente del campo central y periférico. Ofrecen cobertura de la macula, central y periférica hasta 80° para la estimación del campo visual. Finalmente, en la SD-OCT se utilizó un tomógrafo de coherencia óptica 3D- OCT 2000 marca TOPCON, incorpora imágenes de alta definición y análisis del segmento posterior del ojo. Todos los procedimientos se realizaron en el mismo día y con los mismos equipos, previa dilatación pupilar.

3.2.9 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos se organizaron utilizando la herramienta digital Google Forms, luego se convirtió los datos en formato de hoja de cálculo de Excel y la base de datos final mediante el programa estadístico SPSS versión 25. En el presente proyecto de investigación se realizó:

Análisis univariar: Para las variables cuantitativas se utilizó medidas de frecuencia. Para las variables categóricas se utilizó medidas de proporción expresadas en porcentajes.

Análisis bivariar: Se realizó la asociación entre las variables correspondientes y su significancia estadística prueba de Chi cuadrado.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

Se analizaron 250 historias clínicas digitales de pacientes con diagnóstico de LES que acuden al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período desde el 18 de abril al 31 de agosto 2018. De las cuales 90 cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron aquellos pacientes con retinopatía secundaria a diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial y retinopatía previa al tratamiento con hidroxicloroquina. Se les realizó test subjetivos y objetivos como: FO, campos visuales y SD-OCT respectivamente.

Se utilizó estadística descriptiva, cuantitativa que facilitó valorar, analizar e interpretar datos de las variables correspondientes a cada uno de los instrumentos aplicados para determinar las principales manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con HCQ en pacientes con diagnóstico de LES. Resultados reflejados en tablas de frecuencia y gráficos por sectores.

Las asociaciones y diferencias en la distribución se calcularon mediante pruebas de chi cuadrado. Para el nivel de significación se fijó un valor $p < 0,05$ y los análisis se llevaron a cabo en el paquete estadístico SPSS 25.

A continuación, se detallan los resultados a través de tablas.

La mayor parte de la muestra perteneció al sexo femenino 95.6% (n= 86) y masculino 4% (n=4). (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de acuerdo al sexo

Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	86	95,6
Masculino	4	4,4
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

La edad más sobresaliente fue entre 18-28 años con un 41.1% (n=37) seguido de 29-39 años con un 37% (n=34) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de acuerdo a la edad

Válido	Frecuencia	Porcentaje
18-28 años	37	41,1
29-39 años	34	37,8
40-65 años	19	21,1
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Con respecto al índice de masa corporal (I.M.C.) la mayor parte de pacientes presentan un peso adecuado 60% (n=54) (Tabla 5).

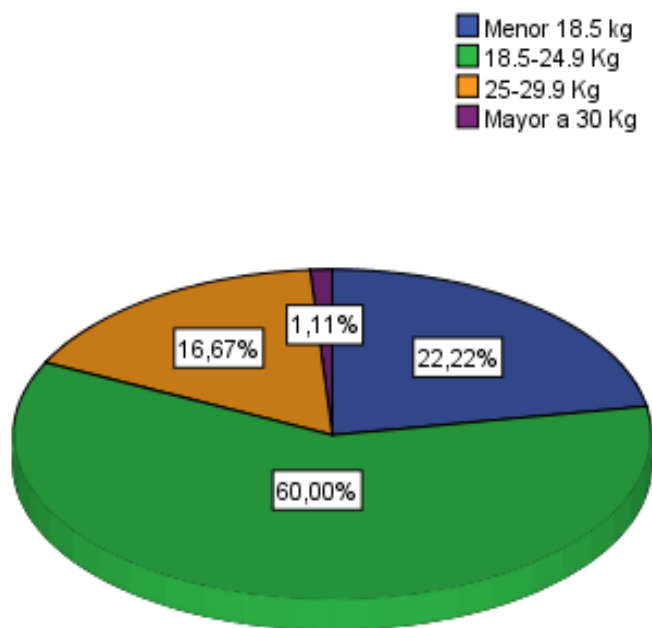
Tabla 5. Distribución de acuerdo al I.M.C.

Válido	Frecuencia	Porcentaje
--------	------------	------------

Bajo peso < de 18.5kg	19	21,1
Peso adecuado 18.5 - 24.9 kg.	54	60,0
Sobrepeso > o = 25kg	16	17,8
Obesidad > o = a 30kg.	1	1,1
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Gráfico 5. Distribución de acuerdo al I.M.C.



Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Tabla 6. Distribución por el tiempo de diagnóstico de LES

Válido	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 1 año	8	8,9
1-5 años	47	52,2
6-11 años	31	34,4
12-17 años	1	1,1
Mayor 17 años	3	3,3
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

De acuerdo a la dosis diaria de hidroxiclороquina el 92.2% (n=83) recibieron dosis menores de 6.5mg/kg/día, sólo el 7.8% (n=7) tuvieron dosis mayores (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución por la dosis diaria de HCQ

Válido	Frecuencia	Porcentaje%
< 6.5mg/kg /día	83	92.2
> 6.5mg/kg /día	7	7,8
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

La mayoría de pacientes tienen una dosis acumulada menor de 1000gr con un 92.2% (n=83), en relación a una dosis mayor a esta que se presentó únicamente en el 7.8% (n= 7) (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución por la dosis acumulada de HCQ

Válido	Frecuencia	Porcentaje
--------	------------	------------

< 1000 gr.	83	92,2
> 1000 gr.	7	7,8
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque, V. (2018)

La mayor parte de pacientes tienen una duración de tratamiento con hidroxiclороquina de 1 a 4 años con un 54.4% (n=49). Seguido de una duración mayor de 5 años 35.6% (n=32) (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución por la duración de tratamiento con HCQ

Válido	Frecuencia	Porcentaje
Menor a 1 año	9	10,0
1-4 años	49	54,4
Mayor 5 años	32	35,6
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Los pacientes con un FG normal constituyen la mayor parte de los pacientes con un 81.1% (n=73), seguido de un 13.3% (n= 12), para un filtrado 60 a 89ml/min (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución de acuerdo a la función renal

Válido	Frecuencia	Porcentaje
> ó = 90 ml/min	73	81,1
60-89 ml/min	12	13,3
45-59 mml/min	4	4,4
30-44 ml/min	1	1,1
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

La mayoría del paciente tuvo una función hepática normal que equivale al 88.9% (n=80) y en menor porcentaje patrón colestásico 3.3% (n=3) (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de acuerdo a la función hepática

Válido	Frecuencia	Porcentaje
Citolisis	7	7,8
Colestasis	3	3,3
Normal	80	88,9
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Los pacientes que presentaron maculopatía en el fondo de ojo fueron 21.1%(n= 19) (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de acuerdo con maculopatía detectada en el fondo de ojo

Válido	Frecuencia	Porcentaje
Sí	19	21,1
No	71	78,9
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

En la población estudio se presentó defectos del campo visual con una frecuencia del 10% (n=9) (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución por defectos del campo visual

Válido	Frecuencia	Porcentaje
Sí	9	10,0
No	81	90,0
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Durante el análisis se obtuvo que el 3.3 % (n=3) de los pacientes presento retinopatía encontrada en SD-OCT (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución de pacientes por hallazgos de retinopatía en SD-OCT

Válido	Frecuencia	Porcentaje
Sí	3	3,3
No	87	96,7
Total	90	100,0

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Se evidencio una asociación estadísticamente significativa entre la duración de tratamiento con HCQ vs retinopatía en SD-OCT con una $p = 0.05$ (Tabla 15).

Tabla 15. Retinopatía en SD-OCT vs duración de tratamiento con HCQ

		Duración de tratamiento con HCQ			Total
		Menor a 1 año	1-4 años	Mayor 5 años	
SI	Recuento	0	0	3	3

Retinopatía en SD-OCT		% dentro de duración de tratamiento con HCQ.	0,0%	0,0%	9,7%	3,3%
	NO	Recuento	10	49	28	87
		% dentro de duración de tratamiento con HCQ.	100,0%	100,0%	90,3%	96,7%
Total		Recuento	10	49	31	90
		% dentro de duración de tratamiento con HCQ.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Chi-cuadrado

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado	5,907 ^a	2	,050

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Existe una relación estadísticamente significativa en relación a la dosis acumulada de HCQ vs retinopatía demostrada en SD-OCT, con una $p < 0.001$ (Tabla 16).

Tabla 16. Dosis acumulada de HCQ vs retinopatía en SD-OCT

			Dosis acumulada de HCQ		Total
			< 1000 gr.	> 1000 gr.	
Retinopatía en SD-OCT	SI	Recuento	0	3	3
		% dentro de dosis acumulada de HCQ	0,0%	42,9%	3,3%
	NO	Recuento	83	4	87

	% dentro de dosis acumulada de HCQ	100,0%	57,1%	96,7%
Total	Recuento	83	7	90
	% dentro de dosis acumulada de HCQ	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Cuasque V. (2018).

Chi cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado	36,798 ^a	1	,000

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Con respecto a la relación entre maculopatía detectada en el fondo de ojo y retinopatía en SD-OCT demostró ser estadísticamente significativa, $p < 0.05$ (Tabla 17).

Tabla 17. Maculopatía en fondo de ojo vs retinopatía en SD-OCT

			Maculopatía en fondo de ojo		
			SI	NO	Total
Retinopatía en SD-OCT	SI	Recuento	2	1	3
		% dentro de maculopatía en fondo de ojo	10,5%	1,4%	3,3%
	NO	Recuento	17	70	87
		% dentro de maculopatía en fondo de ojo	89,5%	98,6%	96,7%
Total		Recuento	19	71	90

% dentro de maculopatía en fondo de ojo	100,0%	100,0%	100,0%
---	--------	--------	--------

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Chi cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado	3,867 ^a	1	,049

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

La asociación de defectos de campos visuales y retinopatía en SD-OCT es estadísticamente significativa, $p < 0.001$ (Tabla 18).

Tabla 18. Defectos de campos visuales vs retinopatía en SD-OCT

		Defectos en campos visuales			
		SI	NO	Total	
Retinopatía en SD-OCT	SI	Recuento	3	0	3
		% dentro de defectos en campos visuales	33,3%	0,0%	3,3%
	NO	Recuento	6	81	87
		% dentro de defectos en campos visuales	66,7%	100,0%	96,7%
Total		Recuento	9	81	90
		% dentro de defectos en campos visuales	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

Chi cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado	27,931 ^a	1	,000

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

No existe relación estadísticamente significativa entre el I.M.C y la retinopatía detectada en SD-OCT, $p > 0.05$ (Tabla 19).

Tabla 19. I.M.C. vs retinopatía en SD-OCT

		I.M.C				Total	
		Menor 18.5 kg	18.5-24.9 Kg	25-29.9 Kg	Mayor a 30 Kg		
Retinopatía en SD-OCT	SI	Recuento	0	3	0	0	3
		% dentro de I.M.C	0,0%	5,6%	0,0%	0,0%	3,3%
	NO	Recuento	20	51	15	1	87
		% dentro de I.M.C	100,0%	94,4%	100,0%	100,0%	96,7%
Total		Recuento	20	54	15	1	90
		% dentro de I.M.C	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

La relación entre dosis diaria de HCQ y retinopatía en SD-OCT no es estadísticamente significativa, $p > 0.05$ (Tabla 20).

Tabla 20. Dosis diaria de HCQ vs retinopatía en SD-OCT

			Dosis diaria de HCQ		Total
			< 6.5mg/kg /día	> 6.5mg/kg /día	
Retinopatía en SD-OCT	SI	recuento	2	1	3
		% dentro de dosis diaria de HCQ	2,4%	14,3%	3,3%
	NO	recuento	81	6	87
		% dentro de dosis diaria de HCQ	97,6%	85,7%	96,7%
Total	recuento	83	7	90	
	% dentro de dosis diaria de HCQ	100,0%	100,0%	100,0%	

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

No existe relación estadísticamente significativa entre la función renal y retinopatía detectada en SD-OCT, $p > 0.05$ (Tabla 21).

Tabla 21. Función renal vs retinopatía en SD-OCT

			Función renal				Total
			> 6 = 90 ml/min	60-89 ml/min	45-59 mml/min	30-44 ml/min	
Retinopatía en SD-OCT	SI	Recuento	2	1	0	0	3
		% dentro de función renal	2,7%	8,3%	0,0%	0,0%	3,3%
	NO	Recuento	71	11	4	1	87
		% dentro de función renal	97,3%	91,7%	100,0%	100,0%	96,7%
Total	Recuento	73	12	4	1	90	
	% dentro de función renal	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Elaborado por: Cuasque V. (2018)

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

En el presente estudio reveló las principales alteraciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con HCQ en pacientes diagnosticados de LES, caracterizada principalmente por maculopatía detectada en fondo de ojo con un 21.1%, seguida de defectos en campos visuales en un 10.0% y finalmente retinopatía revelada en SD-OCT en un 3.3%. Resultados obtenidos de una corte de 250 pacientes, que contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios de investigación realizados por Seong et al., (2016) y Mavrikakis et al., (2003) con una incidencia de 4.4% en Asia y 4% en Rumania respectivamente (Seong & Byung, 2018).

En los trabajos realizados por Yam et al., (2005) en Maywood reporta una incidencia de 0-4% (Tehrani, 2008). Datos muy similares obtenidos en el estudio de investigación, en donde se evidencio una incidencia del 3.3% de retinopatía inducida por hidroxiclороquina.

En un estudio realizado por Melles y Marmor (2014) en Norte América, afirman una incidencia del 7.5% de retinopatía posterior a 5 años de tratamiento con HCQ, datos obtenidos con resultados en campos visuales 10-2 y SD-OCT (Melles & Marmor, 2016), que coincide con otro estudio multicéntrico transversal realizado en República Dominicana con una tasa de toxicidad por antipalúdicos de 7.5 a 13.1% (E. Rodriguez, Cruz, Nuñez, & Tejada, 2017). Lo que difiere de los resultados obtenidos en el estudio de investigación realizado.

En dependencia a los factores de riesgo estudiados encontramos que la edad más predominante fue entre los 18-28 años con un 41.1% y entre 40-65 años un 21%. Lo que indica un porcentaje bajo de pacientes de edad avanzada, por lo que no existió una correlación estadísticamente

significativa entre la edad y el desarrollo de retinopatía. Lo que concuerda con los estudios de Kobak y Deveci (2010) realizados en Turquía y Wolfe and Marmor (2010) realizados en Estados Unidos, quienes no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la toxicidad retiniana y edad. Sin embargo, consideran tener cautela en pacientes de edad avanzada (Kelsert & Scott, 2010) (Espandar, Moghimi, Ghorbani, Pourazizi, & Seiri, n.d.).

Con respecto al I.M.C como predictor de toxicidad retiniana, el 60% de los pacientes tuvieron normopeso, componente que va de la mano con la dosis diaria, encontrándose un 92.2% con dosis menores de 6.5mg/kg/día. El tiempo de diagnóstico de LES en un 52.2% entre 1 a 5 años. Sin encontrarse correlación estadísticamente significativa por lo que no constituyen factores de riesgo de retinopatía, lo que coincide con los estudios de Walvick y Grierson realizado en el continente americano en 758 pacientes en los que considera factores de riesgo menores (Ophthalmologists, 2018).

Continuando con los factores de riesgo, con respecto a la duración de tratamiento predominante entre 1 a 4 años 54.4% y mayor de 5 años 35.6% de los cuales el 9.7% desarrollaron retinopatía, encontrándose una relación estadísticamente significativa con ($p < 0.05$). Con respecto a la dosis acumulada el 92.2% presentaron dosis menores de 1000 gr y un 7.8% mayores a 1000gr de los cuales el 42.9% presentaron retinopatía, con una relación estadísticamente significativa entre dosis acumulada y retinopatía ($p < 0.0001$) que concuerda con los estudios realizados por Browning y Marmor (2002) y la AAO (2012) (Motarjemizadeh, 2016) (Geamănu et al., 2014).

De lo anterior vale mencionar el estudio retrospectivo de Wolfe y Marmor en 3995 pacientes que recibieron HCQ informaron una odds ratio de toxicidad de 4,5 en aquellos que tomaban una dosis acumulada mayor de 1000 gr en comparación con una dosis menor. El 41% de los pacientes con dosis acumuladas mayores de la indicada mostraron cambios en el SD-OCT y mfERG en

comparación con el 10% de aquellos con dosis menores a 1000gr ($p < 0,001$) (Ding et al., 2016). Estudio que apoya los resultados obtenidos en el estudio de investigación.

La AAO (2016) en un estudio realizado en 2361 pacientes menciona la dosis diaria, medicamentos concomitantes como el tamoxifeno constituyen factores de riesgo importante en el desarrollo de retinopatía (Yusuf et al., 2017). En lo que respecta al uso de tamoxifeno, no se tomó en cuenta en el estudio debido a que ningún paciente se encontraba en tratamiento con inhibidores de los receptores de estrógenos.

Un gran estudio realizado por Melles y Marmor (2016) en la que evaluó retinopatía por HCQ utilizando la tasa de FG, dando como resultado que la reducción del 50% del filtrado glomerular se asoció con duplicación de HCQ y toxicidad retiniana. Mientras que la enfermedad hepática no se asoció con toxicidad (Yusuf et al., 2017). Resultados que son comparables con el estudio ya que los pacientes no presentaron falla hepática 88.9%, por lo que no ha influido directamente en el desarrollo de retinopatía. Sin embargo, no comparables con la función renal debido a que el 81.1% se encontraba con FG dentro de parámetro normales.

En relación a los medios de diagnóstico según los estudios realizados por Cukras et al., (2014) indica que se pueden detectar cambios a nivel de la mácula indicativos de retinopatía al igual que escotomas centrales o paracentrales observados en campos visuales. Sin embargo, es importante corroborar el diagnóstico con SD-OCT (Cukras et al., 2015) . Por lo que en nuestra población de estudio se detectó maculopatía en FO en un 10,5 % de los pacientes y defecto de campos visuales en un 33,3% de los cuales el 3.3% presentó retinopatía confirmada por SD-OCT con una relación estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.049$ y $p < 0.0001$ respectivamente.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- ❖ Se determinó la incidencia de las principales manifestaciones oftalmológicas asociadas a tratamiento con HCQ en pacientes diagnosticados de LES que acuden al servicio de Medicina Interna del H.E.E, “maculopatía en ojo de buey” con un 21.1%, defectos en campos visuales en un 10.0% y finalmente retinopatía asociada a HCQ en un 3.3%.

- ❖ Las manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con HCQ e caracterizan por maculopatía en “ojo de buey” detectada en FO caracterizada por la despigmentación del EPR a nivel de la mácula que no compromete una isla central, rodeada de una capa hopopigmentada y reforzado con un anillo hiperpigmentado. Defectos de campos visuales por la presencia de escotomas centrales y paracentrales. Retinopatía evaluada por SD-OCT con hallazgos de adelgazamiento perifoveal con lesión de fotorreceptores y desgaste de la línea elipsoide de la zona parafoveal.

- ❖ Se identificaron los principales factores para el desarrollo de maculopatía y toxicidad retiniana asociada a tratamiento con HCQ dentro de ellas; la duración de tratamiento (54.4%) de 1 a 4 años, mayor de 5 años (35.6%), considerando que en este último grupo (9.7%) desarrollaron retinopatía. El 7.8% de los pacientes con más de 1000gr desencadenaron retinopatía vs 92.2% que tenían dosis menores de 1000gr.

- ❖ En relación a la función renal (81,1%) presento función renal normal con una tasa de FG mayor o igual de 90ml/min por lo que no constituyó un factor predisponente para desencadenar retinopatía inducida por HCQ.

- ❖ Según la evaluación de los resultados obtenidos del estudio de investigación, la dosis diaria de HCQ (97.4%) no desencadenó afección ocular con dosis menores de 6.5mg/kg/día. Sin embargo, en relación a la duración de tratamiento (9.7%) sí desarrollaron retinopatía inducida por HCQ.

6.2 RECOMENDACIONES

- ❖ A pesar de que la incidencia de retinopatía asociada al tratamiento con HCQ es baja, la importancia está en la detección oportuna para evitar la pérdida irreversible y grave de la visión. Por lo que se deben ejecutar estudios de cribaje a todos los pacientes que utilizan este medicamento ya que es ampliamente utilizado en nuestro país y otros países en vías de desarrollo debido a su bajo costo y buen perfil de seguridad.
- ❖ Se recomienda el trabajo multidisciplinario entre el paciente y el equipo médico (reumatólogo, oftalmólogo e internista), el uso adecuado de las herramientas de oftalmología ha permitido detectar signos tempranos de retinopatía a través de la mfERG, SD-OCT y AF. Los estudios deben estar dirigidos a todos los pacientes que reciben tratamiento con HCQ debido a que las alteraciones estructurales preceden a las manifestaciones clínicas.
- ❖ Se requiere categorizar a los pacientes en alto y bajo riesgo e individualizar el tratamiento dependiendo de los factores predisponentes para desarrollar retinopatía por HCQ, haciendo énfasis en aquellos pacientes con tratamiento mayor a cinco años, dosis acumuladas mayores de 1000gr y uso de tamoxifeno, se deberá realizar un control oftalmológico anual.
- ❖ Se realizará un control de la función renal y hepática al inicio del tratamiento tomando en cuenta que la HCQ tiene metabolismo hepático y excreción renal.
- ❖ No exceder la dosis máxima de HCQ mayor de 6.5mg/kg/día, aunque se considera un factor de bajo riesgo podría predisponer al desarrollo de retinopatía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asensio, M. (2015). SD-OCT como prueba de detección en retinopatía por hidroxiclороquina: el «signo del platillo volante». *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 90(7), 338–340. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2014.03.020>
2. Ashby, M., Wakefield, M., Beilby, J., Foss, C., & The, P. D. (2012). Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting. *Internal Medicine Journal*, 11(2), 215-218. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02886.x>
3. Boyd, S. (2013). Anatomía y fisiología del vítreo y la retina (Quinta Edición). España: *Elsevier*.
4. Browning, D. (2016). The Prevalence of Hydroxychloroquine Retinopathy and Toxic Dosing, and the Role of the Ophthalmologist in Reducing Both. *Article in Press*, 170, 240. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.044>
5. Campos, J., Sambricio, J., & Redondo, I. (2016). Signos de toxicidad por hidroxiclороquina en un paciente con desprendimiento de retina regmatógeno. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, 91(9), 450–452. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2016.02.001>
6. Columbié, Y., Hernández, O., Hernández, Y., & Cabal, R. (n.d.). Consideraciones actuales sobre la toxicidad retiniana por cloroquina y sus derivados. *Revista Cubana de Oftalmología*, 24(2):374-382. <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v24n2/oft17211.pdf>

7. Costedoat, N., Dunogué, B., Morel, N., Le, V., & Guettrot, G. (2014). Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. *Presse Medicale*, 43(6P2)167-180. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.007>
8. Cukras, C., Huynh, N., Vitale, S., Wong, W. T., Ferris, F. L., & Sieving, P., (2015). Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *American Academy of Ophthalmology*, 122(2), 356–366. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2014.07.056>
9. Cuende, E., Vesga, J., & Coca, M. (2003). Maculopatía en ojo de buey. *Reumatología Clínica en Imágenes*. 30(7), 418-420. Recuperado por: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-pdf-13052170>
10. Danza, Á., Graña, D., Goñi, M., Vargas, A., & Ruiz, G. (2016). Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista Médica de Chile*, 144, 232–240. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012>
11. Ding, H., Denniston, A., Rao, V., & Gordon, C. (2016). Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. *Rheumatology (United Kingdom)*, 55(6), 957–967. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev357>
12. Donate, A., Blanco, C. (2018). Retinopatía por antipalúdicos. Control Oftalmológico. *Thea Information*. Recuperado por: <https://docplayer.es/83018551-Retinopatia-por-antipaludicos-control-ofthalmologico.html>

13. Durcan, L., Clarke, W., Magder, L., Petri, M., (2015). Hydroxychloroquine Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence. *HHS Public Access*, 42(11), 2092–2097. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150379>
14. Espandar, G., Moghimi, J., Ghorbani, R., Pourazizi, M., & Seiri, M. (n.d.). Retinal Toxicity in Patients Treated With Hydroxychloroquine: A Cross-Sectional Study. *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal*, 5(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347188/pdf/mehdiophth-5-041.pdf>
15. Ferreras, L., Pinilla, I., Abecia, E., Pajarín, F., & Honrubia, F. (2007). Toxicidad Retiniana Secundaria a Tratamiento Con Cloroquina. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 82, 103–108. Retrieved from <http://scielo.isciii.es/pdf/aseo/v82n2/comunicacion1.pdf>.
16. Garcia, M., Ventura, C., Ryder, S., De Oliveira, J., & Berrocal, A. (2018). Use of En Face Optical Coherence Tomography in a Case of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity. *Journal of Vitreo Retinal Diseases*, 2(1), 51–57. <https://doi.org/10.1177%2F2474126417744776>
17. Geamănu, A., Popa, A., Marinescu, B., Geamănu, C., & Voinea, L. (2014). Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening. *Journal of Medicine and Life*, 7(3), 322–326. Recuperado por: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4233433/>.

18. González, O., Mesa, E., Gonzáles, R., Morejon, C., & Zozaya, B. (2010). Maculopatía por cloroquina. *Revista Cubana de Oftalmología*, 23(2), 444–449. http://www.bvs.sld.cu/revistas/oft/vol23_2_10/oft17210.htm
19. Hemang, K., Mark, R., Nawajes, M., Vina, A. Hydroxychloroquine retinopathy: A review of imaging. *Indian Journal of Ophthalmology*.63(7), 570-574. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0301-4738.167120>
20. Jallouli, M., Galicier, L., Zahr, N., Aumaître, O., Francès, C., Le Guern, V., & Costedoat, N. (2015). Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 67(8), 2176-2184. <https://doi.org/10.1002/art.39194>
21. Jiménez, J., Hidalgo, C., Ruiz, G., & Ramos, M. (2011a). Lupus eritematoso sistémico 2011. Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, *Sociedad Española de Medicina Interna*, 1–70. Recuperado por: http://www.chospab.es/biblioteca/libros/GUIA_LUPUS_ERITOMASO.pdf
22. Johnston, J., Darvill, P., & Thomson, G. (2015). Spectral-domain optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *American Academy of Ophthalmology*, 122(3), 651–652. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2014.10.015>

23. Kellner, S., Weinitz, S., Farmand, G., & Kellner, U. (2014). Cystoid macular o edema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. *Clinical science*, 98(2), 200–206. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303897>
24. Kelsert, T., & Scott, I. (2010). Monitoring for Hydroxychloroquine Retinal Toxicity. *Retina Pearls*, 33\4-36. http://retinatoday.com/pdfs/RT0710_pearls%20klesert.pdf
25. Latarjet, M., & Ruiz, A. (2005). *Anatomia humana* (Cuarta Edi, pp. 403–421). Buenos Aires-México: Panamericana.
26. Lesly, A. (2017, 29 de octubre). Ojo-Neuroanatomía-Semana 4, Resúmenes de Neuroanatomía. Recuperado por: <https://www.docsity.com/es/ojo-neuroanatomia-semana-4/2263972/>
27. Liu, G., Utset, T., & Bernard, J. (2016). Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: An optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus* 2016, 24(11), 1169–1176. <https://doi.org/10.1177/0961203315582285>
28. López, S., De Alba, M., & Rodríguez, A. (2012). Prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 86(4), 240-249. Recuperado por: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-pdf-X0187451912841862>

29. Marieb, E. (2008). Anatomía y fisiología humana (Novena Edi). Madrid-España: Pearson Educación S.A.
30. Marmor, M., Kellner, U., Lai, T., Melles, R., Mieler, W., & Lum, F. (2016). Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *American Academy of Ophthalmology*, 123(6), 1386–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>
31. Marmor, Michael. (2003). New American Academy of Ophthalmology recommendations on screening for hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis & Rheumatism*. 48 (6), 1764–1770. <https://doi.org/10.1002/art.10980>
32. Melles, R., & Marmor, M. (2014). The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmology*, 132(12), 1453–1460. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3459>
33. Ministerio de Salud Pública. (2013). Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica. MSP, p: 14, 57-58. Recuperado de <https://salud.gob.ec>
34. Ministerio de Sanidad. (2015). Guía Práctica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. *Guías de Práctica Clínica en el SNS*. 103-108. Recuperado de <http://lupusmadrid.com/wp-content/uploads/2016/01/GPC-LES-version-completa.pdf>

35. Motarjemizadeh, Q., Aidenloo, N., Abbaszadeh, N. (2016). Detection of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity by Automated Perimetry in 60 Rheumatoid Arthritis Patients With Normal Fundoscopic Findings. *Global Journal Health Science*.8 (3), 59-64. <https://dx.doi.org/10.5539%2Fgjhs.v8n3p59>
36. Muangchan, Ch., Van, R., Bernatsky, S., Smith, C., Hundson, M., Inanc, M., Rothfield, N., Nash, P. Ramsey, R., & Pope, J. (2015). Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 67(9), 1237–1245. <https://doi.org/10.1002/acr.22589>
37. Nika, M., Blachley, Taylor., Edwards, Paul., Lee, Paul., & Stein, Joshua. (2014). Are Long-Term Chloroquine or Hydroxychloroquine Users Being Checked Regularly for Toxic Maculopathy. *JAMA Ophthalmology*.132(10), 1199-1208. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1720.
38. Palma, D., Rubio, E., Soro, S., & García, R. (2013). Toxicidad retiniana por antipalúdicos: frecuencia y factores de riesgo. *Reumatología Clínica*, 9(5), 259–262. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.10.011>
39. Parikh, V., Au, A., Modi, Y., Schachat, A, Rodstrom, T., & Singh, R. (2016). Impact of an Electronic Decision Support Tool on Hydroxychloroquine Screening. *Report*, 123(11), 2433–2435. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2016.06.056>

40. Piñero, D., Monllor, B., Camps, V., & De Fez, D. (2017). Multichannel perimetric alterations in systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine Case report. *Journal of Optometry*, 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.04.001>
41. Pons, G., Catoggio, L., Cardiel, M., Bonfa, E., Caeiro, F., Sato, E., Molina, J. (2015). Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus 2015*. Recuperado por <https://doi.org/10.1177/0961203314567753>
42. Rivas, F., & Yamazaki, M. (2016). Lupus Eritematoso Sistémico: ¿Es una sola enfermedad? *Reumatología Clínica*, 12(5), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.005>
43. Rodríguez, E., Cruz, Y., Nuñez, I., & Tejada, E. (2017). Eye toxicity in patients with Systemic Lupus Eritematosus treated with antimalaric in Dominican Republic. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017;76:877. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.4142>
44. Rodríguez, J., Saenz, J., & Rodríguez, F. (2014). Retinopatía por hidroxiclороquina: nuevas evidencias y recomendaciones. *Actualidad Médica*. 99(792), 85–91. <https://doi.org/10.15568/am.2014.792.re01>
45. Seong, J., & Byung, R. (2018). Hydroxychloroquine Retinopathy. *Journal of Rheumatic Diseases*. 25(3), 153-157. <https://doi.org/10.4078/jrd.2018.25.3.153>

46. Shouhgy, S., & Tabbara, K. (2016). Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 30(2), 117–121. Recuperado por: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908056/pdf/main.pdf>
47. Stelton, C., Connors, D., Walia, S., & Walia, H. (2013). Hydrochloroquine retinopathy: Characteristic presentation with review of screening. *Clinical Rheumatology*, 32(6), 895–898. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2226-2>
48. Tejera, M., Oshanahan, G., Borges, R., Hernandez, D., & García, O. (2015). Recomendaciones actuales en el screening de la toxicidad ocular por antipalúdicos. *Arch. Soc. Canar. Oftal*, 26(1), 17–23. <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-26/26sco06.pdf>.
49. Tehrani, R., Ostrowsky, R., Hariman, R., Jay, W. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Seminars in Ophthalmology*. 23(3), 201-209. <https://doi.org/10.1080/08820530802049962>
50. The Royal College of Ophthalmologists. (2018). Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Recommendations on Screening Clinical Guidelines. RCOphth, (February). Retrieved from <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/Hydroxychloroquine-and-Chloroquine-Retinopathy-Screening-Guideline.pdf>
51. Vela, Paloma., Pedraz, T., Bernabeu, P (2013). Lupus Eritematoso Sistémico. Enfermedades Reumáticas, p; 91-110. Valencia. Sociedad Valenciana de Reumatología.

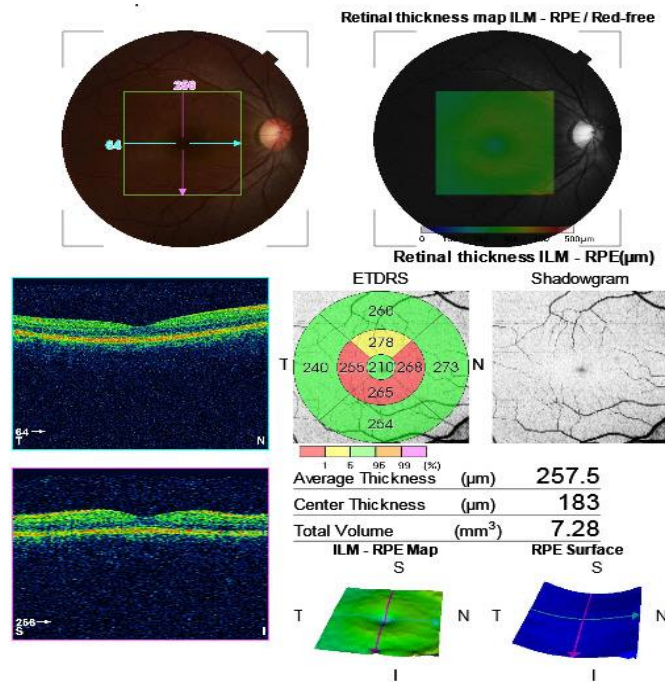
52. Villar, F. (2009). Anatomía Ocular. Oftalmología, 7–8. Retrieved from http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/Libros/Medicina/cirugia/Tomo_IV/archivospdf/01anatomicular.pdf.
53. Wallace, D., Pisetsky, D., & Curtis, M. (n.d.). (2017). Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*. Recuperado por: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>
54. Wolfe, F., & Marmor, M. F. (2010). Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 62(6), 775–784. <https://doi.org/10.1002/acr.20133>
55. Yaylali, S., Sadigov, F., Erbil, H., Ekinci, A., & Akcakaya, A. (2013). Chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy-related risk factors in a Turkish cohort. *International Ophthalmology*, 33(6), 627–634. <https://doi.org/10.1007/s10792-013-9748-0>
56. Yusuf, I. H., Sharma, S., Luqmani, R., & Downes, S. M. (2017). Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye*, 31(6), 828–845. Recuperado por: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5518824/pdf/eye2016298a.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1. Test de tomografía de coherencia óptica.



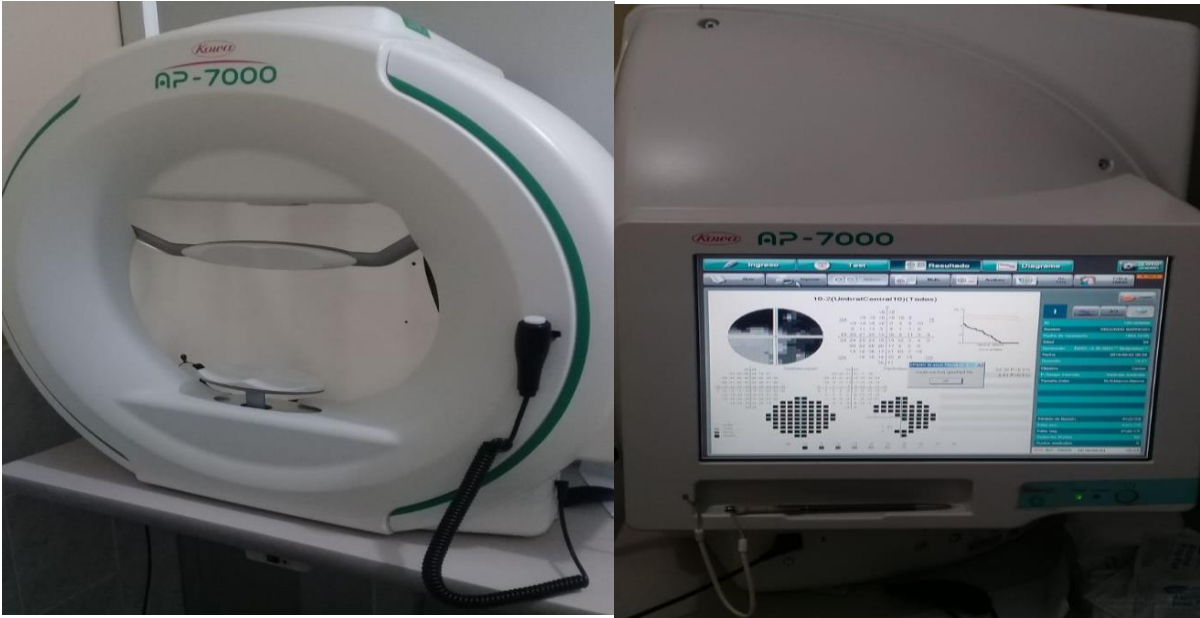
ANEXO 2. Resultados de tomografía de coherencia óptica



ANEXO 3. Equipo de valoración de fondo de ojo



ANEXO 4. Equipo de valoración de campos visuales



ANEXO 5. Recolección de información de historias clínicas digitales

