



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Influencia de la hidroxiclороquina a nivel
retiniano.

Hydroxychloroquine influence on retina.

Autor/es

Carlos Gay Ayensa

Director/es

Francisco Bartol Puyal

Vicente Polo Llorens

Universidad de Zaragoza, Facultad de ciencias

Grado en Óptica y optometría

Curso 2020-2021

Dedicado a Alexandra Elbakyan

1. INTRODUCCIÓN	
1.1. LES	4
1.1.1. SÍNTOMAS	4
1.1.2. DIAGNÓSTICO	5
1.1.3. TRATAMIENTO	7
1.1.4. HIDROXICLOROQUINA	8
2. HIPÓTESIS	9
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA	9
4.1. Selección de pacientes	9
4.2. Pruebas	10
4.3. Análisis estadístico	12
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSIÓN	17
7. CONCLUSIONES	18
8. BIBLIOGRAFÍA	19

ABREVIATURAS

CV: Campo Visual

LES: Lupus eritomatroso sistémico

NO: Nervio Óptico

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la edad

PIO: Presión Intraocular

CCG: Complejo de células ganglionares

AV: Agudeza Visual

CS: Capa Superior

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina

FO: Fondo de Ojo

DS: Desviación Estandar

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

D: Dioptrías

ANA: Anticuerpos Antinucleares

LA: Longitud Axial

NE: Nasal externo

C: Central

NI: Nasal interno

TE: Temporal externo

IE: Inferior externo

TI: Temporal interno

II: Inferior interno

SE: Superior externo

SI: Superior interno

1. INTRODUCCIÓN

LES

El lupus eritomatoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que ataca al tejido conectivo sano y afecta a múltiples órganos. La patogénesis del LES es multifactorial y en la cual varios factores genéticos, epigenéticos, inmunorreguladores, ambientales e infecciosos contribuyen a la susceptibilidad, aparición, progresión y pronóstico de la enfermedad. (1) La prevalencia de LES en la población general es de 20 a 150 casos por cada 100000 habitantes —dependiendo de la zona geográfica y el origen étnico—. (2) El LES es mucho más común en mujeres que en hombres por aproximadamente de 10 a 1. Puede presentarse a cualquier edad; Sin embargo, aparece con mayor frecuencia en mujeres jóvenes entre los 15 y 44 años. (3)

La desregulación del sistema inmunológico afecta al comportamiento celular y humoral que involucra tanto la inmunidad adaptativa como la inmunidad innata para así montar una respuesta autoinmune contra los antígenos de autocromatina mediante anticuerpos antinucleares (ANA), cuyo resultado final son lesiones inflamatorias de múltiples órganos y sistemas. (1)(4)

1.1.1. SÍNTOMAS

Los síntomas varían de una persona a otra, y pueden aparecer y desaparecer. Todas las personas con LES padecen dolor articular e hinchazón en algún momento. Algunas llegan a desarrollar artritis. El LES generalmente afecta las articulaciones de los dedos de las manos, las manos, las muñecas y las rodillas. (3)

Otros síntomas comunes incluyen:

- Dolor torácico al respirar profundamente.
- Fatiga.
- Fiebre sin ninguna otra causa.
- Malestar general, inquietud o sensación de indisposición.
- Pérdida del cabello y peso.
- Úlceras bucales.
- Sensibilidad a la luz.
- **Erupciones cutáneas.** (Figura 1)
- Anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Y dependiendo a qué órganos afecte:

- Inflamación de los ganglios linfáticos.




Figura 1: Eritema malar, con la típica forma de alas de mariposa (Schmetterlingserythem bei systemischem Lupus; Doktorinternet; 15 de mayo de 2013 https://es.wikipedia.org/wiki/Lupus_eritomatoso_sistémico#/media/Archivo:Lupus_foto.jpg)

- Dolores de cabeza, debilidad, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, de memoria y cambios de personalidad.
- Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
- Problemas con las válvulas, inflamación del músculo cardíaco o del pericardio.
- Acumulación de líquido en el espacio pleural, dificultad para respirar, tos con sangre.
- Hinchazón en las piernas
- Coágulos en las vías sanguíneas, inflamación y constricción de los vasos en respuesta al resfriado (Fenómeno de Raynaud).
- Anemia, leucopenia y trombocitopenia.

1.1.2. DIAGNOSTICO

Los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 para LES (5) deben incluir ANA positivo al menos una vez como criterio de entrada obligatorio; seguido de criterios ponderados adicionales agrupados en siete clínicos y tres inmunológicos, y evaluados de 2 a 10. Los pacientes que acumulen ≥ 10 puntos serían considerados positivos como pacientes con LES según esta clasificación. Estos nuevos criterios tienen una sensibilidad del 96,1 % y una especificidad del 93,4 %, en comparación con el 82,8 % de sensibilidad y el 93,4 % de especificidad del ACR 1997 y el 96,7 % de sensibilidad y el 83,7 % de especificidad de los criterios del Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012.

Criterio de entrada:			
Anticuerpos antinucleares (ANA) en células Hep-2 en título $\geq 1:80$ o un test positivo equivalente (en cualquier momento del historial del paciente)			
			
Criterios adicionales:			
-La existencia de un criterio en al menos una ocasión es suficiente			
-La clasificación del LES requiere al menos un criterio clínico y ≥ 10 puntos.			
-Los criterios no tienen por qué ser simultáneos.			
-Dentro de cada dominio, sólo se cuenta el criterio de mayor ponderación para la puntuación total.			
Dominios clínicos y criterios	Peso	Dominios inmunológicos	Peso
Constitucional <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre 	2	Anticuerpos antifosfolípido <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anticardiolipina o anti-βGP1 o anticoagulante lúpico 	2

Hematológico		Proteínas del complemento	
• Leucopenia	3	• C3 o C4 bajo	3
• Trombocitopenia	4	• C3 y C4 bajo	4
• Hemólisis autoinmune	4		
Neuropsiquiátrico		Anticuerpos específicos	
• Delirio	2	• Anticuerpos anti-DNA o anticuerpos anti-Sm	6
• Psicosis	3		
• Convulsiones	5		
Mucocutáneo			
• Alopecia no cicatricial	2		
• Úlceras orales	2		
• Lupus subagudo cutáneo o lupus discoide	4		
• Lupus cutáneo agudo	6		
Serosas			
• Efusión pleural o pericárdica	5		
• Pericarditis aguda	6		
Musculoesquelético			
• Afectación articular	6		
Renal			
• Proteinuria >0,5g/24horas	4		
• Biopsia renal con afectación clase II o V	8		
• Biopsia renal con afectación clase III o IV	10		
Puntuación total: X			
Se clasifica como LES con una puntuación de 10 o más, si se cumple el criterio de entrada.			

Este estudio pone también de manifiesto que la creación de los anteriores criterios se podría haber realizado con mayor exactitud como por ejemplo incluyendo otras manifestaciones

clínicas o tipos de anticuerpos, usando unos dominios clínicos más actualizados o incluyendo dentro del grupo de pacientes sin LES del estudio a pacientes con tumores malignos los cuales también pueden presentar síntomas lúpicos y acabar derivando a un diagnóstico erróneo. (6)

1.1.3. TRATAMIENTO

Actualmente no existe una cura específica para el LES.

Los objetivos del tratamiento son asegurar la supervivencia a largo plazo, mantener la actividad de la enfermedad lo más bajo posible, prevenir el daño orgánico, minimizar los efectos adversos del tratamiento, mejorar la calidad de vida e informar a los pacientes acerca de su rol en mantener la enfermedad bajo control. Los pacientes requieren ser controlados por un reumatólogo en forma regular, y en caso de tener compromiso de diversos órganos, de todo un equipo multidisciplinario (7).

Las formas leves de la enfermedad se pueden tratar con: (3)

- Antinflamatorios no esteroides (AINE) para síntomas articulares y pleuresía.
- Dosis bajas de corticosteroides, como la prednisona y el uso de cremas con corticoesteroides, para la piel y síntomas de la artritis.
- **Hidroxicloroquina** (Figura 2), un medicamento que también se utiliza para tratar la malaria.
- El metotrexato puede usarse para reducir la dosis de corticosteroides.
- Belimumab



Figura 2: Un farmacéutico sostiene una pildora de hidroxicloroquina (https://estaticos-cdn.elperiodico.com/clip/c00f914f-14d9-43bd-963f-f7885c080868_alta-libre-aspect-ratio_default_0.jpg)

Los tratamientos para el LES más grave pueden incluir: (3)

- Dosis altas de corticosteroides.
- Medicamentos inmunosupresores (Inhibidores del sistema inmunitario).
- Micofenolato, azatioprina y ciclofosfamida.
- Anticoagulantes como la warfarina (Coumadin)

1.1.4 Hidroxicloroquina:

La hidroxicloroquina es un fármaco que se utiliza cada vez más en el tratamiento de LES, artritis reumatoidea y otras patologías autoinmunes. El uso prolongado de esta puede causar retinopatía por hidroxicloroquina, una afección en la que los efectos nocivos sobre la retina pueden provocar pérdida permanente de la visión.(8)

La retinopatía por hidroxicloroquina solía ser una patología poco frecuente (prevalencia 0,5% de los pacientes en tratamiento durante 6 años) ya que el diagnóstico se hacía cuando los pacientes comenzaban a presentar síntomas con anormalidades visibles en el examen clínico. Aunque la mayoría de los pacientes que toman hidroxicloroquina no desarrollará retinopatía, alrededor 7.5% de las personas que la tomen durante periodos mayores de 5 años pueden tener signos de daño en la retina detectados en pruebas especializadas.(8) (9)(10)

Tradicionalmente se ha considerado que una dosis de HCQ menor de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal era segura para la mayoría de adultos. Sin embargo, según las guías de la American Academy of Ophtalmology 2016, se aconseja no sobrepasar la dosis de 5 mg/kg de peso corporal real de HCQ al día. El riesgo de retinopatía por HCQ es 2-3 veces mayor con dosis diarias de 5 mg/kg comparado con 4 mg/kg al día. (9)(10)

El mecanismo exacto de la toxicidad retiniana por los antipalúdicos no está bien dilucidado, sin embargo, debido a que la cloroquina se trata de un agente lisosomotrópico, (Se acumula en el interior de los lisosomas incrementando el pH intralisosomal e induce un edema osmótico y la salida de hidrolasas lisosomales), estudios en modelos animales sugieren que el daño en la función lisosomal produce una acumulación de lipofuscina, la cual es tóxica para los fotorreceptores y las células del EPR. Esto produce una degeneración de la retina similar a la descrita en la degeneración macular relacionada a la edad (DMAE) o algunas distrofias retinianas asociadas a mutación del gen ABCA4. (11)

Otros cambios encontrados por microscopía electrónica son: la presencia de cuerpos citoplasmáticos membranosos en las células ganglionares, amacrinas, horizontales y bipolares además de acumulación de gránulos autófalos en los fotorreceptores (conos), que afecta tardíamente a estos y al EPR. (11)

En etapas iniciales es posible observar una reducción del brillo foveolar o cambios pigmentarios sutiles en ambos ojos. Generalmente durante esta etapa el paciente se mantiene asintomático o únicamente presenta dificultades leves para la



Figura 3: Retinografía de maculopatía «en ojo de buey» (**Toxicidad ocular por antipalúdicos. Caracterización demográfica en nuestra serie de pacientes**; RODRÍGUEZ GIL R, MIRANDA CABRERA MJ, ACOSTA ACOSTA B; Sociedad Canaria de Oftalmología; <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-26/26sco14.htm>)

lectura; a medida que la enfermedad progresa pueden aparecer escotomas o una mayor dificultad para leer debido a que ésta es una función que se realiza únicamente con las células maculares. En la exploración oftalmológica se puede presentar la imagen característica en “ojo de buey” (Figura 3) que se presenta por una despigmentación del EPR a nivel macular que respeta una pequeña isla central. (10)

Si la exposición a los medicamentos continúa, se presenta una atrofia del epitelio pigmentario retinal inicialmente en la región macular pero que puede progresar por fuera de ella y se acompaña de atrofia de la retina. Esto producirá en el paciente una disminución de la agudeza visual, la visión a los colores, la visión en la oscuridad y metamorfopsias. Además, la visión central puede empeorar por la aparición de otras complicaciones, como el edema macular quístico o las membranas epirretinianas. En la etapa final, se observan cambios difusos en la retina y adelgazamiento vascular. (10)

2. HIPÓTESIS

El tratamiento con hidroxicloquina para el LES durante 5 o más años implica una mayor afectación de la retina y la coroides tanto a nivel fisiológico como funcional.

3. OBJETIVOS

1. Evaluar la afectación de espesores retinianos en pacientes con LES según el tiempo de tratamiento con hidroxicloquina.
2. Evaluar la afectación del espesor coroideo en pacientes con LES según el tiempo de tratamiento con hidroxicloquina.
3. Valorar la afectación funcional oftalmológica en pacientes con LES según el tiempo de tratamiento con hidroxicloquina.
4. Analizar las relaciones entre afectación funcional y anatómica a nivel oftalmológico.

4. METODOLOGÍA

4.1. Selección de pacientes

Se seleccionaron pacientes del área de oftalmología del hospital Miguel Servet de todos los géneros con edades comprendidas entre los 18 y los 67 años que padecían o bien lupus o bien artritis reumatoides y lupus (Al ser un porcentaje ínfimo y que también presentaba LES no he considerado destacables para incluirlos aparte en el estudio) y se les animó a que participaran voluntariamente en una serie de pruebas para el cribado de toxicidad por el uso de hidroxicloquina. Fueron tanto a pacientes con menos de 5 años en tratamiento como aquellos que llevan más tiempo y se les pidió que firmaran un consentimiento informado indicándoles los objetivos del estudio y las pruebas a las que se iban a someter.

4.2. Pruebas

-Optotipo LogMAR: Consiste en indicar el tamaño angular del detalle más pequeño que es capaz de identificar un observador en el optotipo, en nuestro caso además la realizamos de forma monocular con la corrección óptica del paciente tanto de forma fotópica como escotópica. En estas mediciones las letras del optotipo tienen un tamaño decreciente dependiendo del nivel en que se encuentran. En la medida LogMAR la agudeza es el logaritmo decimal del tamaño angular, en minutos de arco, del detalle más pequeño reconocido por el sujeto. Su expresión matemática es: $\text{LogMAR} = \text{Log } 10 \text{ del mínimo ángulo de resolución (MAR)}$. Nosotros hemos utilizado un test de Bailey-Lovie en el que cada fila tiene 5 letras de igual tamaño y un espaciado que es igual al ancho de una de ellas. Este tipo de test nos proporciona mayor información sobre todo cuando se tratan de agudezas visuales por debajo de la norma.

-Test de colores Farnsworth D15: Examen que sirve para clasificar las alteraciones de la visión del color, permitiendo conocer el tipo de defecto al color. El paciente deberá organizar quince botones de colores de acuerdo con un disco de referencia. Nosotros utilizamos el software Color Visión Recorder el cual calculaba automáticamente las puntuaciones obtenidas por los paciente de forma monocular para cada ojo. Entre los distintos valores que podemos obtener están el TCDS (Total Colours Difference Score) que es una suma de los botones de colores adyacentes obtenidos en la ordenación del sujeto según unos valores dados, el CCI (Índice de confusión cromático) que se mide calculando $\text{TCDS}_{\text{sujeto}}/\text{TCDS}_{\text{ideal}}$ y el AC-CI (índice de confusión cromático corregido por edad). El C-index (Índice de confusión) se calcula mediante el cociente entre el radio mayor del paciente y el radio mayor de una composición perfecta con respecto a la disposición de los colores en el disco de referencia. Mientras tanto el índice de selectividad (S-index) representa la presencia de paralelismo de los vectores de confusión con el ángulo de confusión, y el propio ángulo de confusión indica el tipo de disfunción del color.

Le realizamos ambas pruebas para el control de la función visual y su afectación, provocada en principio por el posible deterioro del epitelio pigmentario durante el uso de HCQ.

-Test de Schirmer: Prueba que determina la cantidad de lagrима que secreta el paciente. Se coloca la punta de una tira especial de celulosa dentro del párpado inferior de cada ojo. Ambos ojos se examinan a la vez y al cabo de 5 minutos se mide la distancia de celulosa humedecida por las lágrimas del paciente. Se considera una secreción normal el llegar a más de 10 mm.

Antes de realizarle estas dos siguientes pruebas le hemos instilado al paciente con un colirio anestésico.

-Lámpara de hendidura de Segmento Anterior: Le hemos realizado estas dos pruebas principalmente para observar si nuestros pacientes presentaban queratitis. La queratitis junto con una baja secreción de lágrima son de los principales síntomas de la queratoconjuntivitis sicca o síndrome del ojo seco. Dependiendo de los estudios se ha encontrado una prevalencia de entre el 25% y el 35% de ojo seco en pacientes con LES (12) por lo tanto tenemos buenos motivos para incluir pruebas de cribado de este síndrome en nuestro estudio.

-Tonometría: Los pacientes con LES presentan un estado proinflamatorio y aterogénico, el cual aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares tanto por mayor incidencia de los factores de riesgo tradicionales, como por la presencia de factores que promueven una inflamación crónica (13). Es por eso que hemos incluido el control de la presión intraocular dentro de las pruebas de afectación funcional.

Tras esto le hemos puesto un ciclopléjico al paciente para obtener una relajación del músculo ciliar, dilatar las pupilas y así poder realizar las distintas pruebas con cámara.

-Encuestas: Mientras dilata la pupila le pedimos al paciente que nos responda 2 encuestas respecto a su dieta y a cómo le está afectando su enfermedad y su tratamiento mientras espera a que hagan efecto el ciclopéjico usado para así realizar las pruebas de imagen. El primero se trata de una encuesta de adherencia a la dieta mediterránea que constaba de 13 items (Puntuación > 8 nos indica una buena adherencia a la dieta) y está basada en las "Recomendaciones sobre hábitos saludables en atención primaria" (14) y la segunda encuesta se trata del Lupus Impact Tracker (15) que consta de 10 items evaluados del 0 al 4 según la frecuencia en la que el paciente experimenta ciertos fenómenos asociados a su enfermedad.

-OCT: Se trata de una tecnología no invasiva con la que podemos observar las distintas capas de fibras nerviosas de la retina así como su grosor y que además una resolución muy superior a otras técnicas utilizadas en medicina que también hacen "cortes" ópticos transversales sobre los tejidos (como el TAC o la resonancia magnética). El OCT está basado en el principio de interferometría de baja coherencia, concretamente en la interferometría de Michelson. Nosotros hemos estado realizando las pruebas de un tomógrafo Triton™ Swept Source OCT de la marca Topcom utilizando los modos de 6x6mm 3D Disc con la intención de obtener información de la mácula y el disco óptico respectivamente y de 7x7 para el estudio de mácula en específico. Ambas mediciones fueron realizadas a una resolución de 512x128.

4.3. Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico usando SPSS para Windows (IBM, Armonk, NY, EEUU). Se calcularon las medias y desviaciones estándar. Se comprobó la normalidad de las muestras con el test de Kolmogorov y con t de Student se comprobó si hubo diferencias entre ambos grupos de estudio. Las correlaciones se analizaron con r de Pearson. Se consideró como significativa una $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

De los resultados de las pruebas hemos obtenidos 2 grupos de estudio: Aquellos pacientes con LES+HCQ con menos de 5 años de tratamiento (GRUPO 0), y pacientes con LES+HCQ con más de 5 años de tratamiento. (GRUPO 1).

Se han analizado un total de 109 ojos, de los cuales 51 pertenecen al grupo de pacientes con menos de 5 años en tratamiento con HCQ (donde el 84,32% son mujeres y el 15,68% hombres) con una evolución media de $2,963 \pm 1,626$ años de tratamiento, mientras que 54 ojos se corresponden a sujetos con 5 o más años de tratamiento (compuesto por un 92,6% de mujeres y 7.4% de hombres) sin diferencias apreciables entre sexos ($p=0,366$).

La media de edad en el grupo 0 fue de $40,37 \pm 10,18$ años, y la de los pacientes en el grupo 1 de $42,64 \pm 7,82$ años, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,201$).

En la tabla 1 tenemos los resultados de las diferentes pruebas que nos dan información de la función visual y anatómica de los pacientes. Observamos que no hay diferencias observables entre las agudezas visuales de ambos grupos así como de si tienen presencia o no de ojo seco. Sí que observamos un aumento de la presión intraocular entre ambos grupos con una significancia de 0,03 y que se sitúa entre los 10 y 21 mmHg, dentro de los valores normales. Respecto a los otros valores observamos un schirmer por debajo de los 10 mm de corte que nos indica una secreción lagrimal media debajo de la norma en ambos grupos y además presencia de ojo seco en parte de los pacientes.

Tabla 1: Afectación funcional oftalmológica

Valores oftalmológicos	GRUPO 0			GRUPO 1			P
	MEDIA	DS	Error típ. de la media	MEDIA	DS	Error típ. de la media	
AV Fotópica (LogMAR)	-0,00166	0,14	0,02	0,003	0,15	0,02	0,87
PIO (mmHg)	12,45	1,96	0,27	13,54	3	0,41	0,03
Schirmer (mm)	8,43	5,69	0,8	8,13	7,32	1	0,82
Ojo seco (1=si, 2=no)	0,53	0,50	0,07	0,59	0,5	0,07	0,52

Aquí en la tabla 2 vemos los resultados del test de colores de Farnsworth. No encontramos diferencias significativas en la mayoría de valores excepto para el índice de confusión con una significancia de 0.02. Aún así observamos que gran parte de los pacientes del estudio pasarían la prueba dado que su valor tiende a 1.

Tabla 2: Test de colores de Farnsworth

Valores de Test de Farnsworth	GRUPO 0			GRUPO 1			P
	MEDIA	DS	Error típ. de la media	MEDIA	DS	Error típ. de la media	
Duración en segundos	68,76	40,42	6,31	67,57	30,46	4,49	0,88
CCI	1,03	0,09	0,014	1,14	0,38	0,057	0,1
AC-CCI	0,98	0,16	0,025	1,08	0,41	0,061	0,15
C-index	1,043	0,110	0,017	1,22	0,49	0,071	0,02
S-Index	67,21	293,64	45,86	1,65	0,35	0,052	0,13
Confusion angle	55,89	28,72	4,485	54,71	27,34	4,031	0,85
Pass (0=no, 1=sí, 2=indeterminado)	1,10	0,37	0,058	0,98	0,45	0,066	0,63

Los resultados de los cuestionarios de la tabla 3 nos indican que ambos grupos presentan valores similares; en lo que respecta a la adherencia a la dieta mediterránea la puntuación se situaría cerca pero por debajo del valor de corte de 8 y en la puntuación del Lupus impact tracker están en un percentil 33 (Puntos obtenidos/Puntos totales) el cual nos indica que el lupus tiene un impacto medio-bajo en la vida de los pacientes.

Tabla 3: Cuestionarios

Valores de los cuestionarios	GRUPO 0			GRUPO 1			P
	MEDIA	DS	Error típ. de la media	MEDIA	DS	Error típ. de la media	
Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (Puntuación total)	7.35	1,95	0,27	7.85	1,98	0,27	0.196
E. E. Lupus Impact Tracker (Puntuación)	13.2	7,47	1,05	13.4	8,94	1,22	0.896

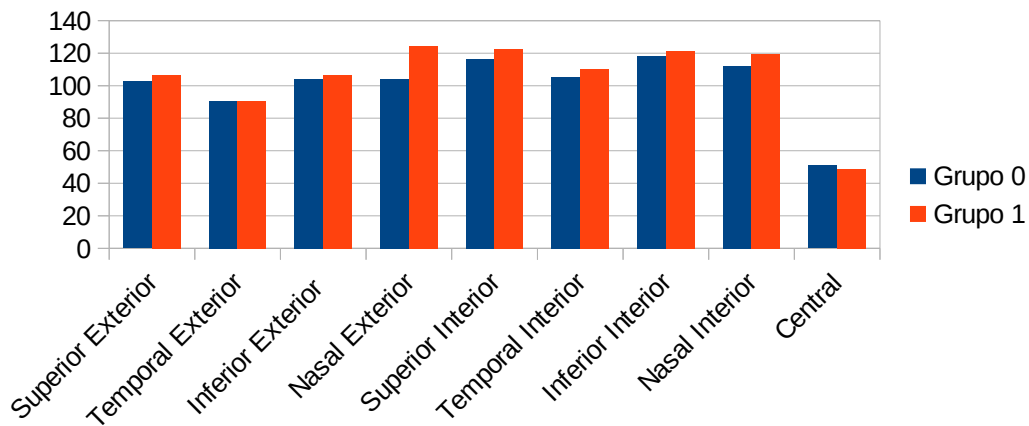
Observaríamos diferencias en el espesor de las zonas nasal externa e interna y en la superior interna entre ambos grupos según los datos aportados en la Tabla 4 que nos da los resultados obtenidos mediante el SS-OCT en retina. El resto de zonas no tienen variaciones importantes. Podemos ver también representados estos valores en la gráfica 1.

Tabla 4: Espesores retinianos (células ganglionares + capa de fibras nerviosas de la retina.)

CGL++	GRUPO 0			GRUPO 1			P
	MEDIA	DS	Error típ. de la	MEDIA	DS	Error típ. de la	

			media			media	
Superior exterior	102,58	14,81	2,18	106,72	6,04	0,88	0,08
Temporal exterior	90,52	15,49	2,28	90,65	5,22	0,76	0,96
Inferior exterior	103,92	16,01	2,36	106,597	6,91	1	0,3
Nasal exterior	115,94	22,25	3,28	124,30	8,31	1,21	0,02
Superior Interior	116,66	14,33	2,11	122,39	7,5	1,09	0,017
Temporal Interior	105,41	23,93	3,53	110,02	6,38	0,93	0,21
Interior Inferior	118,24	18	2,65	121,5	9,79	1,43	0,28
Nasal Interior	112,18	20,32	3	119,496	7,83	1,14	0,024
Central	50,94	28,01	4,13	48,68	14,52	2,12	0,62

Gráfica 1: Evolución de los espesores retinianos



En la tabla 5 podemos ver las correlaciones de Spearman entre el grosor retiniano medido por el SS-OCT Triton en los 9 cuadrantes del ETDRS y los diferentes parámetros de la función visual, para el grupo 0. Estos pueden tomar valores tanto negativos si la correlación es inversamente proporcional como positivos si lo es de forma directa. Se toman en cuenta los valores que alcanzan una diferencia significativa entre grupos ($p < 0,05$). Las únicas correlaciones observables serían las del descenso del espesor coroideo en las zonas nasal y superior junto con a un aumento de la dosis de HCQ acumulada.

Tabla 5: Correlaciones entre los valores de los espesores retinianos y los datos relativos a la enfermedad y tiempo de tratamiento en el grupo 0

		Duración enfermedad (meses)	Duración tratamiento (meses)	Dacumulada (ag)	Tasa de filtrado glomerular
Superior exterior	Correlación de Pearson	-0,031	0,153	0,241	-0,061
	Sign. (bilateral)	0,770	0,143	0,020	0,561

Temporal exterior	Correlación de Pearson	-0,066	0,057	0,095	0,106
	Sig. (bilateral)	0,533	0,587	0,367	0,313
Inferior exterior	Correlación de Pearson	-0,034	0,128	0,179	0,179
	Sig. (bilateral)	0,748	0,222	0,086	0,087
Nasal exterior	Correlación de Pearson	0 122	0,199	0,278	-0,023
	Sig. (bilateral)	0,245	0 ,056	0 ,007	0 ,824
Superior Interior	Correlación de Pearson	0,028	0,151	0,241	-0,051
	Sig. (bilateral)	0,790	0,148	0,020	0,627
Temporal Interior	Correlación de Pearson	-0,051	0,131	0,181	-0,006
	Sig. (bilateral)	0,630	0,211	0,082	0,957
Interior Inferior	Correlación de Pearson	-0,038	0,075	0,150	0,018
	Sig. (bilateral)	0,719	0,478	0,151	0,865
Nasal Interior	Correlación de Pearson	-0,001	0,179	0,295	-0,018
	Sig. (bilateral)	0,994	0,086	0,004	0,865
Central	Correlación de Pearson	-0,035	0,068	0,141	0,146
	Sig. (bilateral)	0,740	0,517	0,179	0,162

A continuación tenemos la tabla 6 que nos muestra si hay algún tipo de correlación entre el espesor retiniano y la afectación de la visión de los colores. Como se puede ver hay una disminución en todos los índices de confusión pero no afecta considerablemente al resultado final de la prueba.

Tabla 6: Correlación del espesor central en retina con tos obtenidos de los Test de colores Farnsworth D15

		Duración (segundos)	CCI	AC-CCI	C-Index	S-Index	Confusion	Pass (0=no, 1=si, 2=indeterminado)
Central	Correlación de Pearson	-0,069	-0,257	-0,429	-0,240	-0,128	0,159	-0,014
	Sig. (bilateral)	0,551	0,024	0	0,036	0,267	0,168	0,902

Las tablas 7,8 y 9 nos muestran los datos obtenidos en coroides así como sus correlaciones.

Observamos una importante relación de disminución entre los espesores de la coroides en todas las zonas de estudio y el uso del tratamiento que podemos observar también en la representación de la gráfica 2 pero no una gran afectación en lo que respecta a la visión de los colores, tan solo una disminución en el índice de confusión de colores asociado a la edad.

Tabla 7: Espesor coroides

Coroides	GRUPO 0			GRUPO 1			P
	MEDIA	DS	Error típ. de la media	MEDIA	DS	Error típ. de la media	
Superior exterior	316,67	62,32	9,19	266,7	70,5	10,28	0,000485
Temporal exterior	303,26	70,396	10,38	256,65	66,63	9,72	0,00147
Inferior exterior	300,17	69,41	10,23	245,15	72,12	10,52	0,000160
Nasal exterior	252,9	77,89	11,48	194,26	65,25	9,52	0,000160
Superior Interior	329,53	68,19	10,05	266,04	72,83	10,62	0,0000371
Temporal Interior	325,38	72,98	10,76	271	72,98	10,65	0,00053
Interior Inferior	322,14	69,77	10,29	259,64	73,24	10,68	0,0000595
Nasal Interior	314,28	20,32	11,3	119,5	7,834	10,26	0,0000155
Central	335,11	76,61	11,54	244,66	70,35	10,62	0,0000529

Gráfica 2: Evolución de los espesores coroides

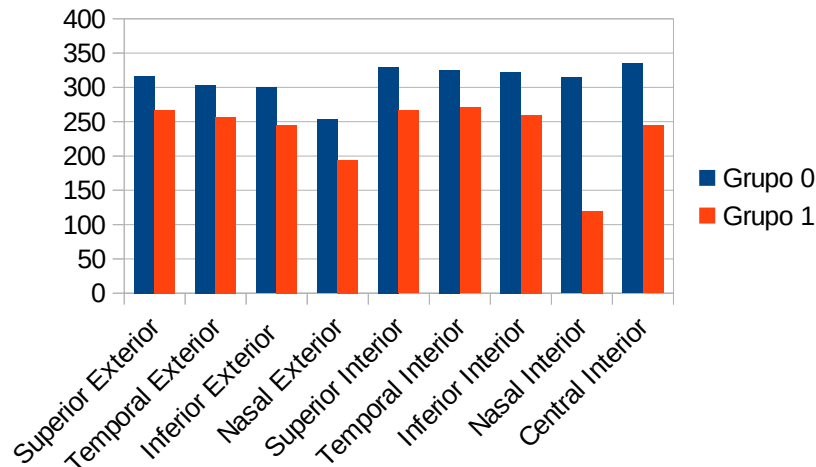


Tabla 8: Correlaciones del espesor coroides

		Duración enfermedad (meses)	Duración tratamiento (meses)	Dacumulada (ag)	Tasa de filtrado glomerular
Superior exterior	Correlación de son	-0,146	-0,207	-0,206	0,259
	Significancia (bilateral)	0,162	0,047	0,048	0,012

Temporal exterior	Correlación de Pearson	-0,19	-0,244	-0,284	0,217
	Significancia (bilateral)	0,069	0,018	0,006	0,036
Inferior exterior	Correlación de Pearson	-0,153	-0,245	-0,339	0,0274
	Significancia (bilateral)	0,143	0,018	0,001	0,794
Nasal exterior	Correlación de Pearson	-,260	-,268	-,293	0,064
	Significancia (bilateral)	0,012	0,009	0,004	0,54
Superior Interior	Correlación de Pearson	-0,219	-0,275	-0,271	0,246
	Significancia (bilateral)	0,035	0,008	0,009	0,017
Temporal Interior	Correlación de Pearson	-0,259	-0,277	-,281	0,206
	Significancia (bilateral)	0,012	0,007	0,006	0,047
Interior Inferior	Correlación de Pearson	-0,218	-0,291	-0,341	0,136
	Significancia (bilateral)	0,036	0,005	0,001	0,195
Nasal Interior	Correlación de Pearson	-0,294	-0,314	-0,322	0,117
	Significancia (bilateral)	0,004	0,002	0,002	0,265
Central	Correlación de Pearson	-0,294	-0,312	-0,306	0,189
	Significancia (bilateral)	0,004	0,002	0,003	0,07

Tabla 9: Correlaciones entre espesor coroideo y la visión de los colores

		Duración (segundos)	CCI	AC-CCI	C-Index	S-Index	Confusion	Pass (0=no, 1=si, 2=indeterminado)
Central	Correlación de Pearson	0,04	-0,079	-0,077	-0,19	-0,046	-0,124	0,2
	Significancia (bilateral)	0,728	0,495	0,003	0,508	0,693	0,282	0,08

6. DISCUSIÓN

Según los datos observables en las columnas y la tabla de espesores no se aprecia una gran diferencia en los espesores retinianos que estarían conformados por las células ganglionares y la capa de fibras nerviosas de la retina aunque teniendo en cuenta la disparidad de datos

existente debido a las desviaciones típicas podríamos concluir que hay una reducción del espesor entre los pacientes del grupo 0 y los del grupo 1 siendo los de este menores. Además esta diferencia se puede apreciar mejor en las zonas nasal y superior internas y en la zona nasal externa.

También se observa una disminución muy significativa del espesor coroideo en todas las zonas de la rejilla ETDRS en relación a un mayor tiempo de uso de la hidroxycloquina en especial en las zonas superior y nasal interior.

Otros estudios como los de la American Academy of Ophthalmology realizados por M.F. Marmor (9)(10)(11) muestran que el inicio del adelgazamiento de la retina comienza en la zona inferotemporal al contrario que lo que muestran nuestros datos, pero estos estudios indican que no se trata de una característica específica de la retinopatía por HCQ y no por ello los datos obtenidos pudieran ser erróneos. Estos usaron un OCT de dominio espectral además de realizar también campimetrías. Hay estudios (10)(16) en los que se realizaron otro tipo de pruebas complementarias como angiografías con fluoresceína, microperimetrías o electroretinogramas multifocales para el cribado de esta enfermedad. En nuestro estudio no las realizamos por su invasividad o por la falta del material necesario.

En cuanto a los valores anatómicos podemos ver un aumento de la PIO con el aumento del tiempo de uso de hidroxycloquina y del índice de confusión en el test de Farmsworth. Respecto al resto de datos no observamos correlaciones concluyentes entre los de un grupo y otro.

Además tampoco hemos observado una disminución de las capacidades funcionales de los ojos con respecto a la disminución de los espesores tanto en retina como en coroides.

7. CONCLUSIONES

- Los pacientes con LES en tratamiento con HCQ durante al menos 5 años presentan espesores retinianos menores en algunos sectores maculares en comparación con aquellos con menor tiempo de tratamiento.
- Los pacientes con LES en tratamiento con HCQ durante al menos 5 años presentan coroides de menor espesor que aquellos con menor tiempo de tratamiento.
- No hay mayores afectación de función visual en pacientes con LES y más de 5 años de tratamiento con HCQ que aquellos con menos de 5 años.
- No hay correlación entre la afectación anatómica y funcional en pacientes con LES tratados con HCQ.

8. BIBLIOGRAFÍA

(1) Take a look at the eyes in Systemic Lupus Erythematosus: A novel point of view; Paola Conigliaro, Massimo Cesareo; Autoimmunity Reviews Volumen 18, Issue 3, Páginas 247-254, Marzo de 2019

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997219300047?via%3Dihub>

(2) Lupus eritematoso sistémico (3.ª edición); Espinosa G, Cervera; 2009. [ISBN 978-84-936320-2-1](https://doi.org/10.1016/B978-84-936320-2-1)

(3) Lupus eritematoso sistémico; Gordon A. Starkebaum; MedlinePlus.gov; 21 de Enero de 2021 <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000435.htm>

(4) Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A 360 Degree Review; Alisa Nobe, Angel Justiz Vaillant; American Journal of Clinical Medicine Research, Vol. 3, No. 4, 60-63; 2015

<http://pubs.sciepub.com/ajcmr/3/4/1/>

(5) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus; Martin Aringer, Karen Costenbader, David Daikh; Annals of the Rheumatic Diseases No. 78:1151–1159; 5 de Agosto de 2019 <https://ard.bmj.com/content/78/9/1151>

(6) Nuevos criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico; Teresa Otón Sánchez; MPG Journal, 2 46; Octubre 2019

<https://mpgjournal.mpg.es/index.php/journal/article/view/316/588>

(7) Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults; Daniel J Wallace; UpToDate.com; 19 Abril de 2021

<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults#H925551>

(8) The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary; Imran H. Yusuf, Barny Foot, James Galloway; 11 de Junio de 2018

<https://www.nature.com/articles/s41433-018-0136-x>

(9) Retinopatía por antipalúdicos. Control oftalmológico;Antonio Donate Tercero, Cristina Blanco Marchite;Laboratorios Thea;Vol 81:Primera e2018
https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_informacion_81.pdf

(10) Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology;Michael F Marmor, Ronald E Carr, Michael Easterbrook; Ophtalmology Volumen 109, Publicación 7 P1377-1382, 1 de Julio de 2002 (Revisión de 1 de Junio de 2016) [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(16\)00201-3/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(16)00201-3/fulltext)

(11)Toxicidad retiniana asociada al uso de medicamentos antipalúdicos: revisión de la literatura y presentación de un caso; Manuel Garza-Leon, Diana Elsa Flores-Alvarado;Medwave 2016 Jun;16
<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/6471?ver=sindisenio>

(12) Prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico Salvador López-Rubio, Manuel Alejandro de Alba-Castilla;Revista Mexicana de Oftalmología Vol. 86. Núm. 4. Páginas 187-264;Octubre 2012 <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-prevalencia-manifestaciones-oftalmologicas-pacientes-con-X0187451912841862>

(13) Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico;José Antonio de Jesús Batún Garrido,Hugo Alberto Radillo Alba;Revista Colombiana de Reumatología 23 (4);242-249;2016 <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S0121812316300299>

(14) CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA;Helmut Schröder;2011
https://www.lareddelasandia.org/pluginfile.php/1483/mod_resource/content/5/Cuestionario%20adherencia%20a%20la%20dieta%20mediterranea_rev%202020.pdf

(15) Lupus Impact Tracker Rush University Medical Center and the Board of Trustees of University of Illinois 2010 <https://www.lupus.org/s3fs-public/pdf/spanish/UiL-Spanish-Lupus-Impact-Tracker.pdf>

(16) Maculopatía en paciente con lupus eritematoso sistémico tratado con

hidroxicloroquina;Francisco Jorge Rodríguez-Hurtado, José Antonio Sáez-

Moreno;Reumatología Clínica Vol 8 N°5;Septiembre-Octubre 2012.

<https://www.reumatologiaclinica.org/es-maculopatia-paciente-con-lupus-eritematoso-articulo-S1699258X12000617>