

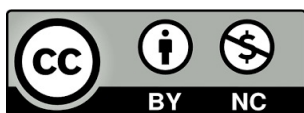
Borja Arias Del Peso

# Estudio de la retina y coroides de pacientes con lupus eritematoso sistémico y su influencia en el cribado de retinotoxicidad por hidroxicloroquina

Director/es

Bartol Puyal, Francisco De Asís  
Méndez Martínez, Silvia

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LA RETINA Y COROIDES DE  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO Y SU INFLUENCIA EN EL CRIBADO DE  
RETINOTOXICIDAD POR HIDROXICLOROQUINA

Autor

Borja Arias Del Peso

Director/es

Bartol Puyal, Francisco De Asís  
Méndez Martínez, Silvia

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Escuela de Doctorado

2025



## Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LA RETINA Y COROIDES  
DE PACIENTES CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO  
Y SU INFLUENCIA EN EL CRIBADO DE  
RETINOTOXICIDAD POR HIDROXICLOROQUINA

Autor

Borja Arias Del Peso

Director/es

Francisco Bartol Puyal  
Silvia Méndez Martínez

Facultad de Medicina  
2025





Escuela de Doctorado  
**Universidad** Zaragoza

D. FRANCISCO DE ASÍS BARTOL-PUYAL, Doctor en Medicina, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesor colaborador de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “ESTUDIO DE LA RETINA Y COROIDES DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU INFLUENCIA EN EL CRIABDO DE RETINOTOXICIDAD POR HIDROXICLOROQUINA” que presenta BORJA ARIAS DEL PESO, Graduado en Medicina, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 11 de mayo de 2025.

Fdo: Dr. Francisco de Asís Bartol-Puyal







Escuela de Doctorado  
**Universidad** Zaragoza

D<sup>a</sup>. SILVIA MÉNDEZ MARTÍNEZ, Doctora en Medicina, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Nuestra Señora de Gracia

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “ESTUDIO DE LA RETINA Y COROIDES DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU INFLUENCIA EN EL CRIABDO DE RETINOTOXICIDAD POR HIDROXICLOROQUINA” que presenta BORJA ARIAS DEL PESO, Graduado en Medicina, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 8 de mayo de 2025.

Fdo: Dra. Silvia Méndez Martínez



## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar, gracias a mis directores, Silvia y Fran, por haberme acogido desde el principio y estar a mi lado en todo momento de este largo recorrido.*

*Gracias también a mis compañeros y compañeras del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, especialmente a Damián y María. El trabajo en equipo es lo que hace avanzar los proyectos.*

*También me gustaría nombrar a todos aquellos, que, desde mi etapa como estudiante en Salamanca, me animaron a creer en la investigación como piedra angular de nuestro deber como médicos. Solo investigando lograremos mejorar la vida de nuestros pacientes.*

*Y por supuesto gracias a vosotras, Vega y Helena, por ser estrella y antorcha en los días más oscuros. Este trabajo también es fruto de vuestro esfuerzo.*



## ABREVIATURAS

<b>AAO</b>	Academia Americana de Oftalmología
<b>AFF</b>	Autofluorescencia de fondo
<b>AL</b>	Anticoagulante lúpico
<b>ANA</b>	Anticuerpos antinucleares
<b>Anti-dsDNA</b>	Anticuerpos anti-ADN de doble cadena
<b>A-OCT</b>	Angiografía por tomografía de coherencia óptica
<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>AVI</b>	Angiografía con verde de indocianina
<b>CFNR</b>	Capa de fibras nerviosas de la retina
<b>CT</b>	<i>Choroidal thickness.</i> Grosor coroideo
<b>CV</b>	Campo visual
<b>CVI</b>	<i>Choroidal vascular index.</i> Índice coroideo vascular
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DSD</b>	Depósitos similares a drusas
<b>EDI</b>	<i>Enhanced Deep Imaging.</i> Imagen de profundidad mejorada
<b>ETDRS</b>	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.</i> Estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética
<b>EOG</b>	Electroculograma
<b>EPR</b>	Epitelio pigmentario de la retina

<b>ERG</b>	Electrorretinograma
<b>ERG-mf</b>	Electrorretinograma multifocal
<b>GC</b>	Grosor coroideo
<b>HLA</b>	<i>Human leukocyte antigen.</i> Antígeno leucocitario humano
<b>HCQ</b>	Hidroxicloroquina
<b>LA</b>	Longitud axial
<b>LES</b>	Lupus eritematoso sistémico
<b>LIT</b>	<i>Lupus Impact Tracker.</i> Rastreador del impacto del lupus.
<b>MAVC</b>	Mejor agudeza visual corregida
<b>OCT</b>	<i>Optical coherence tomography.</i> Tomografía de coherencia óptica
<b>OCT-SD</b>	<i>Spectral-domain optical coherence tomography.</i> Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
<b>OCT-SS</b>	<i>Swept-source optical coherence tomography.</i> Tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido
<b>PAMM</b>	<i>Paracentral acute middle maculopathy.</i> Maculopatía paracentral media aguda
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PIO</b>	Presión intraocular
<b>RCOphth</b>	<i>The Royal College of Ophthalmologists.</i> Real Colegio de Oftalmólogos
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular
<b>SLEDAI</b>	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.</i> Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico
<b>SLICC</b>	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index.</i> Índice de daño de clínicas colaboradoras del lupus eritematoso sistémico
<b>SAF</b>	Síndrome antifosfolípido

# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

## TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Manifestaciones clínicas LES. ....	24
<b>Tabla 2.</b> Coriorretinopatía serosa central en pacientes con LES vs. Coroidopatía lúpica. ....	32
<b>Tabla 3.</b> Criterios EULAR/ACR 2019 para LES. ....	34
<b>Tabla 4.</b> Índices de actividad y daño con criterios oftalmológicos. ....	36
<b>Tabla 5.</b> Indicaciones generales y potenciales usos sistémicos y oftalmológicos de HCQ. ....	41
<b>Tabla 6.</b> Efectos adversos HCQ.....	43
<b>Tabla 7.</b> Diagnóstico diferencial de maculopatía en ojo de buey. ....	48
<b>Tabla 8.</b> Pruebas complementarias del cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos. ....	52
<b>Tabla 9.</b> Valores normales de ratios de anillo según Lyons et al. ....	97
<b>Tabla 10.</b> Características demográficas. ....	104
<b>Tabla 11.</b> Características clínicas grupos 1 y 2. ....	105
<b>Tabla 12.</b> Media de GC en cada sector ETDRS para cada grupo de estudio. ....	106
<b>Tabla 13.</b> Análisis de correlación entre características demográficas y clínicas y cada sector ETDRS de pacientes con LES. ....	107
<b>Tabla 14.</b> Análisis de regresión lineal para pacientes con LES. ....	108
<b>Tabla 15.</b> Características demográficas participantes proyecto 2. ....	110
<b>Tabla 16.</b> Características clínicas grupo 2. ....	117
<b>Tabla 17.</b> Asociación edad y nefropatía con DSD. ....	117
<b>Tabla 18.</b> Asociación parámetros analíticos con DSD. ....	118
<b>Tabla 19.</b> Asociación parámetros inmunológicos con DSD. ....	118
<b>Tabla 20.</b> Características casos analizados mediante ERG-mf. ....	122
<b>Tabla 21.</b> Número pacientes incluidos según tipo de seguimiento. ....	128
<b>Tabla 22.</b> Número pacientes incluidos según factores de riesgo. ....	128
<b>Tabla 23.</b> Resumen de estudios sobre GC en pacientes con LES o en tratamiento con HCQ. ....	139
<b>Tabla 24.</b> Resumen de estudios de DSD en pacientes con LES. ....	144
<b>Tabla 25.</b> Características diferenciales de los DSD en pacientes con LES. ....	146

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Queratoconjuntivitis seca. ....	26
<b>Figura 2.</b> Vasculitis en LES. ....	28
<b>Figura 3.</b> PAMM en LES. ....	29
<b>Figura 4.</b> DSD en LES. ....	30
<b>Figura 5.</b> Coroidopatía lúpica. ....	31
<b>Figura 6.</b> Coriorretinopatía serosa central en LES. ....	32
<b>Figura 7.</b> Fórmula química de cloroquina y de HCQ. ....	38
<b>Figura 8.</b> Córnea <i>verticillata</i> . ....	43
<b>Figura 9.</b> Retinografía de maculopatía en ojo de buey. ....	47
<b>Figura 10.</b> Signos de retinotoxicidad en OCT. ....	50
<b>Figura 11.</b> Alteración por retinotoxicidad en CV.....	51
<b>Figura 12.</b> Alteración por retinotoxicidad en AFF. ....	51
<b>Figura 13.</b> ERG-mf compatible con retinotoxicidad.....	52
<b>Figura 14.</b> Algoritmo recomendaciones 2020 RCOphth. ....	54
<b>Figura 15.</b> Algoritmo recomendaciones 2016 AAO. ....	54
<b>Figura 16.</b> Medición de GC en OCT. ....	68
<b>Figura 17.</b> Esquema de proyectos de investigación. ....	88
<b>Figura 18.</b> Programa de cribado telemático de retinotoxicidad por antipalúdicos. ....	89
<b>Figura 19.</b> Selección de la muestra. ....	89
<b>Figura 20.</b> Rejilla ETDRS. ....	95
<b>Figura 21.</b> GC en cada uno de los grupos de estudio.....	106
<b>Figura 22.</b> Características morfológicas de los DSD. ....	111
<b>Figura 23.</b> Tamaños de DSD. ....	112
<b>Figura 24.</b> Fenotipos morfológicos mediante OCT de DSD. ....	113
<b>Figura 25.</b> Fenotipo morfológico 1. ....	114
<b>Figura 26.</b> Imagen multimodal fenotipo 1. ....	114
<b>Figura 27.</b> Fenotipo morfológico 2. ....	115
<b>Figura 28.</b> Imagen multimodal fenotipo 2. ....	115
<b>Figura 29.</b> Fenotipo morfológico 3. ....	116
<b>Figura 30.</b> Imagen multimodal fenotipo 3. ....	116
<b>Figura 31.</b> Esquema de resultados proyecto 3. ....	121
<b>Figura 32.</b> Imágenes caso 3. ....	125
<b>Figura 33.</b> Imágenes caso 10. ....	126
<b>Figura 34.</b> Resultados tras primera visita de pruebas complementarias. ....	130
<b>Figura 35.</b> Resultados tras repetición de pruebas complementarias. ....	131
<b>Figura 36.</b> Propuesta de cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos según edad del paciente.....	158
<b>Figura 37.</b> Epiteliopatía pigmentaria lúpica. ....	159



# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>9</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>11</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.1 Etiopatogenia y manifestaciones clínicas.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.1.1 Manifestaciones oftalmológicas.....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.1.1.1 Manifestaciones clínicas del segmento anterior.....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.1.1.2 Órbita y anejos oculares .....</b>	<b>26</b>
<b>1.1.1.1.3 Neurooftalmología.....</b>	<b>26</b>
<b>1.1.1.1.4 Polo posterior .....</b>	<b>27</b>
<b>1.1.2 Diagnóstico .....</b>	<b>33</b>
<b>1.1.3 Tratamiento .....</b>	<b>37</b>
<b>1.2 HIDROXICLOROQUINA .....</b>	<b>38</b>
<b>1.2.1 Características del fármaco .....</b>	<b>38</b>
<b>1.2.2 Indicaciones y potenciales usos .....</b>	<b>39</b>
<b>1.2.3 Contraindicaciones y efectos adversos.....</b>	<b>42</b>
<b>1.2.3.1 Toxicidad retiniana .....</b>	<b>44</b>
<b>1.2.3.1.1 Definición.....</b>	<b>44</b>
<b>1.2.3.1.2 Prevalencia .....</b>	<b>45</b>
<b>1.2.3.1.3 Factores de riesgo.....</b>	<b>45</b>
<b>1.2.3.1.4 Mecanismos de toxicidad retiniana .....</b>	<b>46</b>
<b>1.2.3.1.5 Clínica y diagnóstico diferencial .....</b>	<b>47</b>
<b>1.2.3.1.6 Tratamiento y prevención .....</b>	<b>49</b>
<b>1.2.3.1.7 Cribado de toxicidad retiniana. ....</b>	<b>49</b>

<b>1.3 RETINA Y COROIDES.....</b>	<b>57</b>
1.3.1 Anatomía de la retina.....	57
1.3.2 Funciones de la retina.....	59
1.3.3 Exploración estructural y funcional de la retina .....	60
1.3.4 Anatomía de la coroides.....	65
1.3.5 Funciones de la coroides.....	66
1.3.6 Exploración estructural de la coroides.....	68
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....</b>	<b>71</b>
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>77</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>81</b>
General .....	83
Específicos .....	83
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>85</b>
5.1 Tipo de estudio .....	87
5.1.1 Diseño del estudio .....	87
5.1.2 Selección de la muestra.....	88
5.1.2.1 Criterios de inclusión y exclusión .....	92
5.2 Protocolo exploratorio.....	94
5.3 Análisis de datos .....	99
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>101</b>
<b>6.1 Proyecto 1.</b> Análisis del grosor coroideo en pacientes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con hidroxicloquina .....	103
6.1.2 Medidas de grosor coroideo.....	105
6.1.3 Análisis de correlación y regresión lineal.....	107
<b>6.2 Proyecto 2.</b> Caracterización de los depósitos similares a drusas en pacientes con lupus eritematoso sistémico .....	109
6.2.1 Características demográficas y clínicas de la población.....	110
6.2.2 Caracterización de los depósitos similares a drusas y fenotipos morfológicos....	111
6.2.3 Análisis de asociación de parámetros clínicos, analíticos e inmunológicos.....	117
<b>6.3 Proyecto 3.</b> Análisis de los casos sospechosos de retinotoxicidad por hidroxiclороquina mediante el método de ratios de anillo del electrorretinograma multifocal.....	119
6.3.1 Características demográficas y clínicas de la población.....	120
6.3.2 Resultados del análisis del ERG-mf y concordancia entre métodos.....	120

6.4 Proyecto 4. Resultados del despistaje telemático hospitalario de la retinotoxicidad asociada al uso de hidroxiclороquina y cloroquina en una única visita .....	127
6.4.1 Características demográficas y clínicas de la población .....	128
6.4.2 Resultados del despistaje telemático hospitalario de la retinotoxicidad asociada a antipalúdicos .....	129
7. DISCUSIÓN .....	133
7.1 Discusión proyecto 1 .....	135
7.2 Discusión proyecto 2 .....	141
7.3 Discusión proyecto 3 .....	147
7.4 Discusión proyecto 4 .....	150
7.5 Limitaciones .....	154
7.6 Implicaciones clínicas .....	156
8. CONCLUSIONES .....	161
9. BIBLIOGRAFÍA .....	167
10. ANEXOS .....	191
10.1 Anexo 1. Certificado de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA) .....	193
10.2 Anexo 2. Consentimiento informado .....	197
10.3 Anexo 3. Artículos derivados de la tesis .....	201



## RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre ellas las oftalmológicas. Además, el principal tratamiento de esta enfermedad, la hidroxicloroquina (HCQ), es un fármaco antipalúdico que puede provocar toxicidad a nivel de la retina. Tanto la retina como la coroides de estos pacientes pueden verse influenciadas por ambos factores, enfermedad y tratamiento. El objetivo principal de este estudio fue caracterizar dichas estructuras oculares en estos pacientes con el fin de poder optimizar los programas de cribado de retinotoxicidad por HCQ.

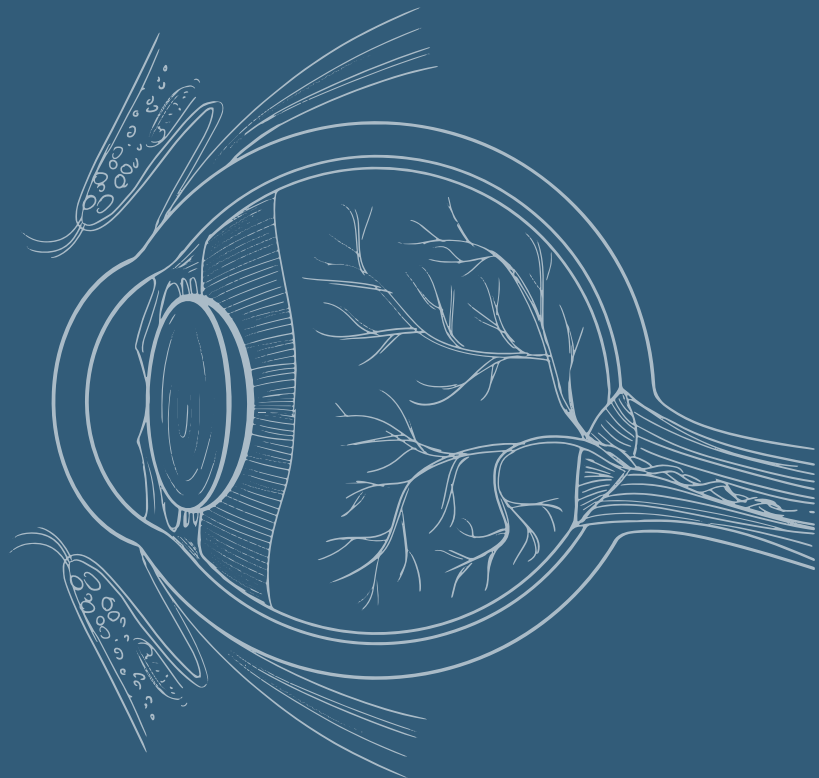
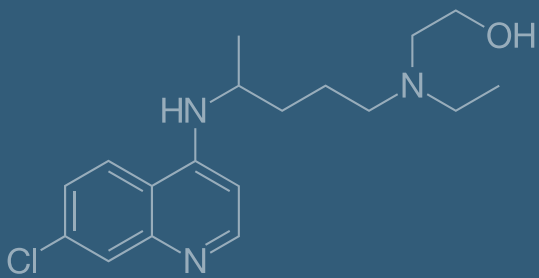
Para ello se diseñaron cuatro estudios que analizaron el grosor coroideo (proyecto 1) y la estructura retiniana de pacientes con LES en tratamiento con HCQ (proyecto 2), así como la función retiniana mediante dos métodos de análisis de electrorretinograma multifocal (ERG-mf) (proyecto 3) y los resultados de un sistema de cribado telemático de retinotoxicidad (proyecto 4).

Los resultados obtenidos sugieren que el adelgazamiento de la coroides en estos pacientes podría ser un biomarcador precoz de retinotoxicidad por HCQ. Además, los depósitos similares a drusas son un hallazgo característico en pacientes con LES que puede ser considerado como biomarcador de daño orgánico subclínico y cuyo reconocimiento evita errores diagnósticos de retinotoxicidad. Por otro lado, los cribados de retinotoxicidad pueden mejorar su efectividad mediante sistemas telemáticos. En estos cribados se propone que el campo visual sea considerado como prueba de primera línea solo en pacientes menores de 55 años y que la interpretación de los ERG-mf sea realizada mediante dos métodos distintos.





# 1. INTRODUCCIÓN







# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### 1.1.1 Etiopatogenia y manifestaciones clínicas

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria de carácter crónico, con un origen autoinmune y afectación multisistémica. El curso de la enfermedad es cíclico combinando períodos de actividad con períodos de remisión y cursando con una gran variedad de síntomas y alteraciones serológicas como consecuencia de la afectación multisistémica de la enfermedad<sup>1</sup>. Su prevalencia varía según el origen étnico, pero se estima que en España es de 210 casos por 100 000 habitantes, más elevada que en otros estudios epidemiológicos internacionales<sup>2,3</sup>. Aunque el LES afecta tanto a hombres como mujeres y a cualquier grupo etario, existe una mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva, así como en individuos de raza o etnia asiática, negra e hispana<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista de la etiopatogenia existen diferentes factores que pueden favorecer el desarrollo de la enfermedad como son los genéticos y los ambientales. Dentro de los condicionantes genéticos se han encontrado diferentes polimorfismos que asocian mayor riesgo de desarrollo enfermedad, destacando los relacionados con la vía del complemento. Del mismo modo existe una mayor predisposición asociada a la presencia de determinados antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II, especialmente HLA-DR2 y HLA-DR3<sup>5,6</sup>.

Dentro de los factores ambientales que juegan un papel importante en el desarrollo del LES se encuentran la luz ultravioleta y la exposición solar, las infecciones víricas (especialmente las relacionadas con el Virus de Epstein-Barr), el tabaco y ciertos fármacos como procainamida y la hidralazina<sup>7,8</sup>.

La combinación de diferentes factores de susceptibilidad genética con diversos factores ambientales genera una desregulación inmunitaria que provoca una respuesta autoinmunitaria anormal. Esta respuesta genera una liberación de citocinas, activación del complemento y generación de autoanticuerpos que, perpetuada en el tiempo, provoca inflamación y daño crónico en diferentes órganos<sup>7</sup>. Los antígenos derivados de la apoptosis inducida por los diversos factores ambientales son presentados mediante células dendríticas a los linfocitos T, los cuáles estimulan la producción de linfocitos B autorreactivos y estos en última instancia acaban generando autoanticuerpos<sup>9</sup>. Una de las vías moleculares que recientemente se ha propuesto como precursora del daño producido en el LES es la NETosis. Esta vía molecular toma su nombre del acrónimo inglés NET (*Neutrophil extracellular traps*) o trampas extracelulares de neutrófilos. Se trata de un mecanismo de muerte celular mediante el cual los neutrófilos activados por diferentes citocinas liberan sus agregados nucleares al entorno extracelular y estimulan la producción de interferón alfa y la respuesta de linfocitos T<sup>10</sup>.

Clínicamente el LES puede afectar a cualquier órgano y puede cursar con manifestaciones clínicas continuas o en forma de brotes, siendo la principal causa de muerte en estos pacientes las enfermedades cardiovasculares<sup>11</sup>. En la **tabla 1** se recogen las principales manifestaciones clínicas del LES según el órgano o sistema afectado.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas LES.

<b>Síntomas inespecíficos/ constitucionales</b>	Astenia, febrícula, pérdida de peso.
<b>Manifestaciones musculoesqueléticas</b>	Artralgias, artritis no erosivas (artropatía de Jacob), artritis erosiva.
<b>Manifestaciones cutáneas</b>	Fotosensibilidad, eritema en alas de mariposa, aftas orales, alopecia.
<b>Manifestaciones nefrológicas</b>	Glomerulonefritis lúpica, insuficiencia renal.
<b>Manifestaciones neuropsiquiátricas</b>	Accidentes cerebro vasculares, cefalea lúpica, neuropatía periférica.
<b>Manifestaciones cardiopulmonares</b>	Pericarditis, endocarditis, pleuritis, neumonitis intersticial.
<b>Manifestaciones hematológicas</b>	Anemia, trombopenia, SAF.
<b>Manifestaciones oftalmológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Segmento anterior:</b> queratoconjuntivitis sicca, queratitis ulcerativa periférica, escleritis...</li> <li>- <b>Órbita y anejos oculares:</b> miositis orbitaria, paniculitis lúpica, alteraciones cutáneas palpebrales...</li> <li>- <b>Nervio óptico y vía visual:</b> neuropatía inflamatoria, neuropatía isquémica, paresias oculomotoras, oftalmoplejía internuclear...</li> <li>- <b>Polo posterior:</b> retinopatía lúpica, coroidopatía lúpica, vasculitis retiniana, oclusiones venosas/arteriales, maculopatía paracentral media aguda, depósitos similares a drusas...</li> </ul>

SAF= síndrome antifosfolípido

Los síntomas inespecíficos o constitucionales son los más frecuentes en la enfermedad, entre los que destacan la astenia, la febrícula o la pérdida de peso. En segundo lugar, se encuentran las manifestaciones musculoesqueléticas, que pueden incluir desde leves artralgias y artritis no erosivas (como la artropatía de Jacob) hasta artritis deformantes y erosivas<sup>12</sup>.

Otras manifestaciones características del LES son las cutáneas, algunas de las cuáles pueden ser específicas de la enfermedad (como el lupus cutáneo eritematoso agudo y subagudo) o inespecíficas (como la vasculitis cutánea o los nódulos reumatoideos). Además, la fotosensibilidad está presente en la mayoría de los pacientes con LES, y se caracteriza por una reacción cutánea relacionada con los rayos ultravioleta y un empeoramiento de los síntomas sistémicos tras la exposición solar<sup>13</sup>.

Otras manifestaciones clínicas incluyen las nefrológicas (con diferentes subtipos de glomerulonefritis lúpica), neuropsiquiátricas (como la cefalea lúpica o los accidentes cerebrovasculares isquémicos)<sup>14</sup>, hematológicas (como la anemia o trombocitopenia) o las pulmonares (como la pleuritis).

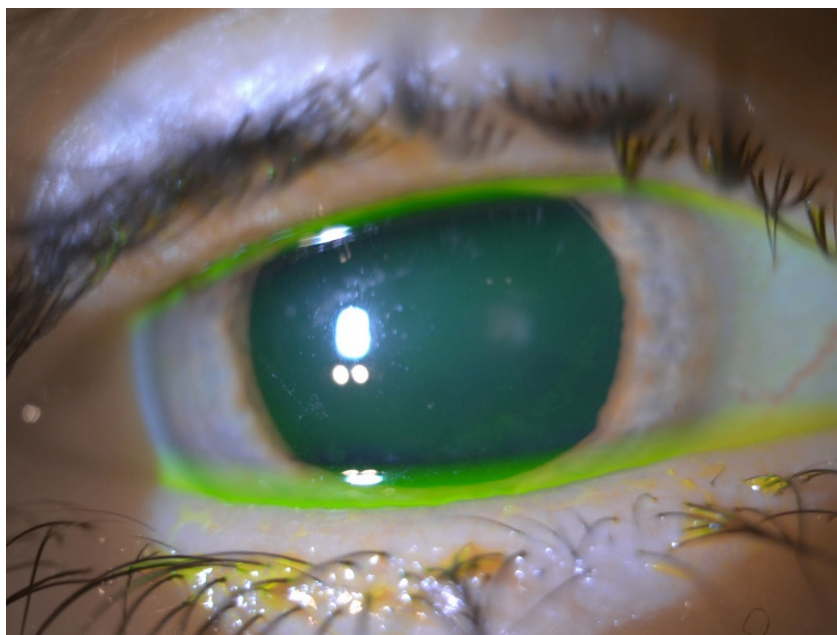
Una importante manifestación hematológica en pacientes con LES es la coexistencia del síndrome antifosfolípido (SAF). El SAF consiste en una hipercoagulabilidad de origen autoinmunitario debido a la aparición de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares, como los anticuerpos anticardiolipinas y los denominados anticoagulantes lúpicos. Este síndrome puede aparecer de forma aislada, denominándose SAF primario, o coexistiendo con otras enfermedades inmunomediadas como el LES, denominándose SAF secundario. Clínicamente cursa con episodios de trombosis venosa y arterial en diferentes órganos, así como complicaciones durante el embarazo, tales como abortos de repetición o preeclampsia<sup>15,16</sup>.

#### **1.1.1.1 Manifestaciones oftalmológicas**

Las manifestaciones oftalmológicas están presentes en hasta un tercio de los pacientes con LES. Pueden aparecer antes del diagnóstico o durante la progresión de la enfermedad y potencialmente cualquier estructura ocular puede verse afectada<sup>17</sup>. La manifestación ocular más frecuente es la queratoconjuntivitis seca, seguida de la retinopatía lúpica.

##### **1.1.1.1.1 Manifestaciones clínicas del segmento anterior**

La queratoconjuntivitis seca (**figura 1**) es la manifestación ocular más frecuente en los pacientes con LES<sup>18</sup>. En ocasiones puede estar asociada a síndrome de Sjögren, pero también puede ser independiente de este. La gravedad del cuadro clínico se ha asociado con los títulos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) y los niveles de C3<sup>19</sup>.



**Figura 1.** Queratoconjuntivitis seca.

*Puede observarse la tinción punteada con fluoresceína de la mitad inferior de la superficie corneal.*

La queratitis ulcerativa periférica también se ha asociado con el LES, aunque es una manifestación más característica de los pacientes con artritis reumatoide<sup>20</sup>. De la misma forma, se han descrito casos de escleritis, aunque es más característica de la granulomatosis con poliangéitis<sup>21</sup>.

Otros trastornos inflamatorios del segmento anterior como las uveítis anteriores son poco frecuentes en pacientes con LES, por lo que la investigación sistematizada de ANA en pacientes con uveítis anterior no se recomienda en el momento actual<sup>22</sup>.

#### **1.1.1.1.2 Órbita y anejos oculares**

A nivel de anejos oculares es posible encontrar trastornos inflamatorios que afectan a los párpados, en ocasiones como extensión de la afectación cutánea, como, por ejemplo, el lupus discoide<sup>23</sup>. Otras alteraciones orbitarias que pueden ocurrir en estos pacientes son la miositis o la panaliculitis lúpica<sup>24,25</sup>.

#### **1.1.1.1.3 Neuroftalmología**

Desde un punto de vista neuroftalmológico es posible encontrar manifestaciones clínicas muy variadas en pacientes con LES<sup>26</sup>. En primer lugar, destaca por su frecuencia la afectación del nervio óptico en forma de neuropatía inflamatoria o neuritis óptica, así como neuropatía óptica isquémica, estando relacionada la primera con la actividad de la enfermedad y la segunda asociada a complicaciones vasculares o al SAF, muy frecuentemente asociado al LES<sup>27,28</sup>.

Otras alteraciones neurooftalmológicas menos frecuentes en pacientes con LES son las alteraciones oculomotoras, como consecuencia de los fenómenos vasculíticos o isquémicos a nivel del sistema nervioso central<sup>29</sup>, la hipertensión intracraneal benigna<sup>30</sup> o la oftalmoplejía internuclear<sup>31</sup>.

Algunos estudios también han evaluado los cambios que pueden producirse en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en pacientes con LES, llegando a la conclusión de que mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) se puede evaluar de una forma no invasiva la neurodegeneración subclínica que puede presentarse en estos pacientes<sup>32,33</sup>.

#### *1.1.1.1.4 Polo posterior*

A nivel del polo posterior se pueden encontrar diversas alteraciones que pueden afectar a la retina y la coroides, destacando la retinopatía y la coroidopatía lúpica<sup>34</sup>.

La retinopatía lúpica es considerada la segunda manifestación ocular más frecuente en pacientes con LES, después de la queratoconjuntivitis seca. Su prevalencia varía del 3 al 29 % de los pacientes con LES y es considerada la principal causa de pérdida de visión en estos pacientes<sup>35</sup>. El daño vascular sistémico provoca una vasculitis de capilares y arteriolas retinianas que tiene como consecuencia la aparición de microinfartos y microembolias locales, los cuáles también pueden ser favorecidos por la coexistencia de SAF.

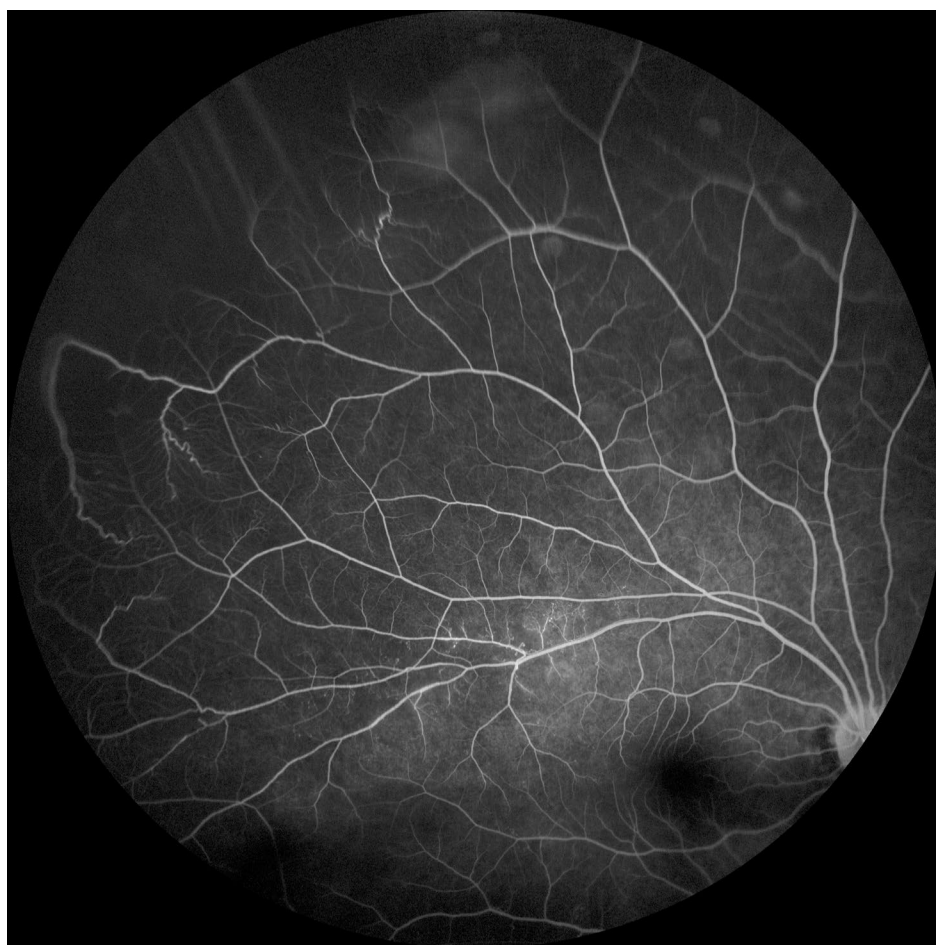
Existen diversas formas de retinopatía lúpica siendo la más frecuente la forma leve o microangiopatía, con hallazgos similares a lo que suceden en la diabetes mellitus o en la hipertensión arterial sistémica, con hemorragias y tortuosidad vascular<sup>36</sup>. No obstante, también pueden aparecer formas más agresivas como la retinopatía vaso-oclusiva en cuya etiopatogenia parece tener un papel importante el SAF y con una fuerte correlación con manifestaciones en el sistema nervioso central<sup>37</sup>. Otra forma menos frecuente de afectación retiniana en estos pacientes es la retinopatía tipo Purtscher, inicialmente descrita después de traumatismos, pero también asociada a trastornos sistémicos como el LES, caracterizada por la presencia de múltiples hemorragias y manchas algodinosas isquémicas dispersas en toda la retina<sup>38</sup>.

La importancia de la retinopatía lúpica radica en que su diagnóstico es un indicador de actividad de la enfermedad y se ha relacionado con un peor pronóstico de esta<sup>39</sup>. Además, se ha relacionado con la afectación renal y del sistema nervioso central en estos pacientes<sup>40</sup>.

Debido a que la retinopatía lúpica traduce que la enfermedad no está bien controlada, su manejo oftalmológico se basa, en primer lugar, en optimizar el tratamiento de esta. En las formas graves de retinopatía, y, por tanto, relacionadas con un mal control de la enfermedad o con una alta actividad de esta, el tratamiento se basará en glucocorticoides e inmunosupresores. A nivel oftalmológico se han probado diferentes formas de tratamiento que varían según las complicaciones

retinianas de cada caso. Así, en casos de neovascularización secundaria a la isquemia retiniana, puede tratarse con fotocoagulación laser y, en aquellos casos de retinopatía vaso-oclusiva, pueden probarse los fármacos antiangiogénicos<sup>36</sup>.

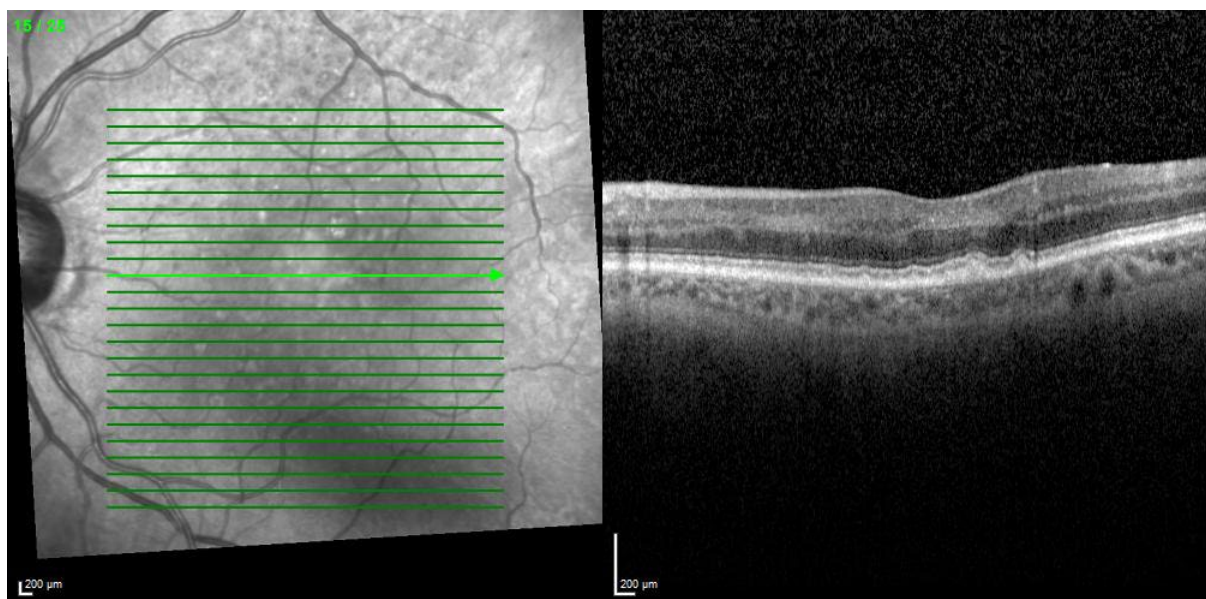
Otras manifestaciones retinianas menos frecuentes en pacientes con LES son las vasculitis retinianas (**figura 2**), la maculopatía paracentral media aguda (**figura 3**) o PAMM por sus siglas en inglés<sup>41</sup>, la neuroretinopatía macular aguda<sup>42</sup> y las oclusiones venosas y/o arteriales de la retina<sup>43</sup>.



**Figura 2.** Vasculitis en LES.

*Puede observarse un discreto envainamiento de los vasos periféricos con falta de perfusión circundante.*





**Figura 3.** PAMM en LES.

*Se observan bandas hiperreflectivas parafoveales a nivel de la capa nuclear interna de la retina correspondiente con PAMM. También se observan en esta imagen los depósitos similares a drusas característicos de estos pacientes.*

Recientemente también se ha descrito la presencia de drusas o depósitos similares a drusas (DSD) en pacientes con LES (**figura 4**). En primer lugar, los DSD fueron un hallazgo descrito mediante angiografía con verde de indocianina (AVI) en pacientes con LES con afectación renal en forma de glomerulonefritis<sup>44</sup>. No obstante, posteriormente, estudios con OCT evidenciaron que los DSD son independientes del daño renal, aunque son más frecuentes y grandes cuando este existe<sup>45</sup>. Sin embargo, parece que no implican un déficit funcional retiniano en el estudio mediante electroretinograma multifocal (ERG-mf)<sup>46</sup>.

Diferentes autores han hipotetizado sobre el papel de la vía del complemento en la aparición de los DSD en pacientes con LES y se ha sugerido que son el resultado del depósito subretiniano de inmunocomplejos circulantes<sup>47</sup>. Además, los DSD en pacientes con LES podrían sugerir un estadio más activo de la enfermedad, según los hallazgos encontrados a nivel coroideo, como una disminución del índice de vascularización coroidea en aquellos pacientes con DSD en comparación con aquellos sin dicho hallazgo retiniano<sup>48</sup>.

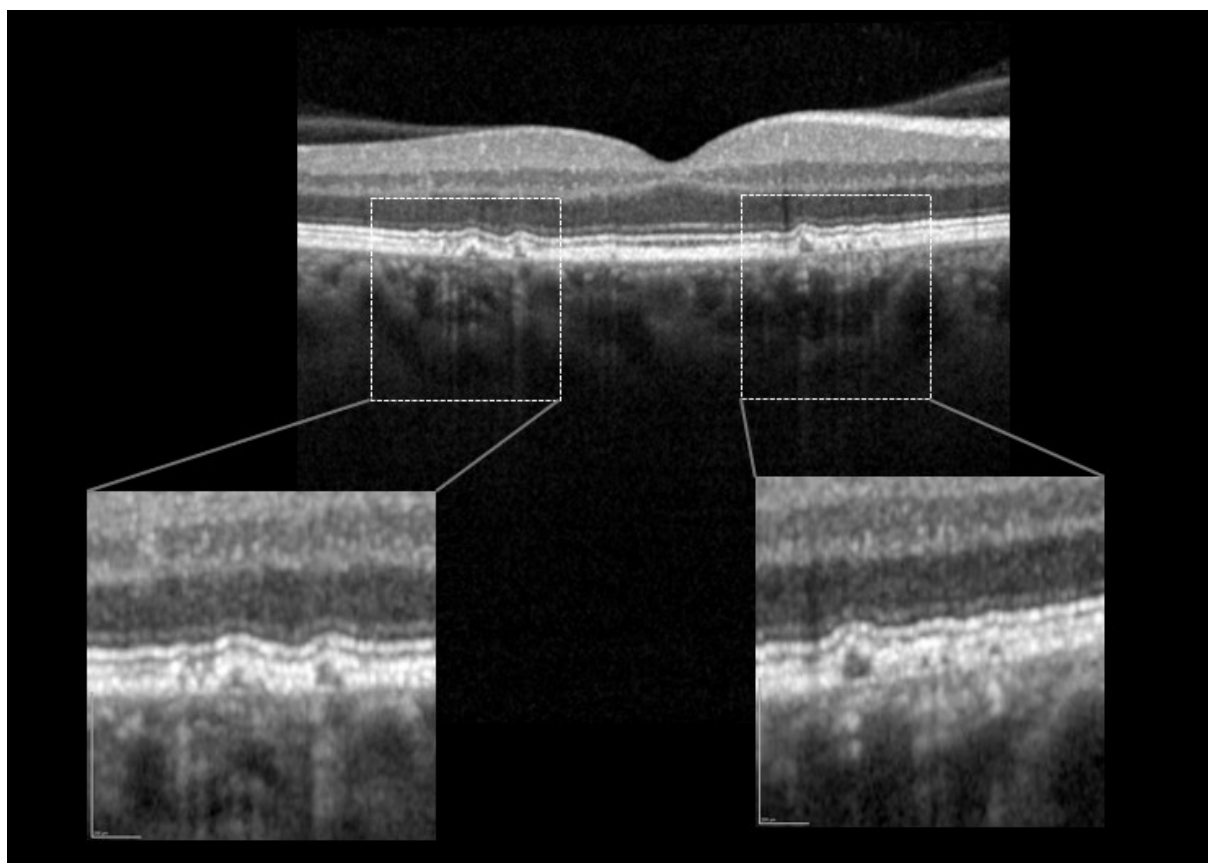


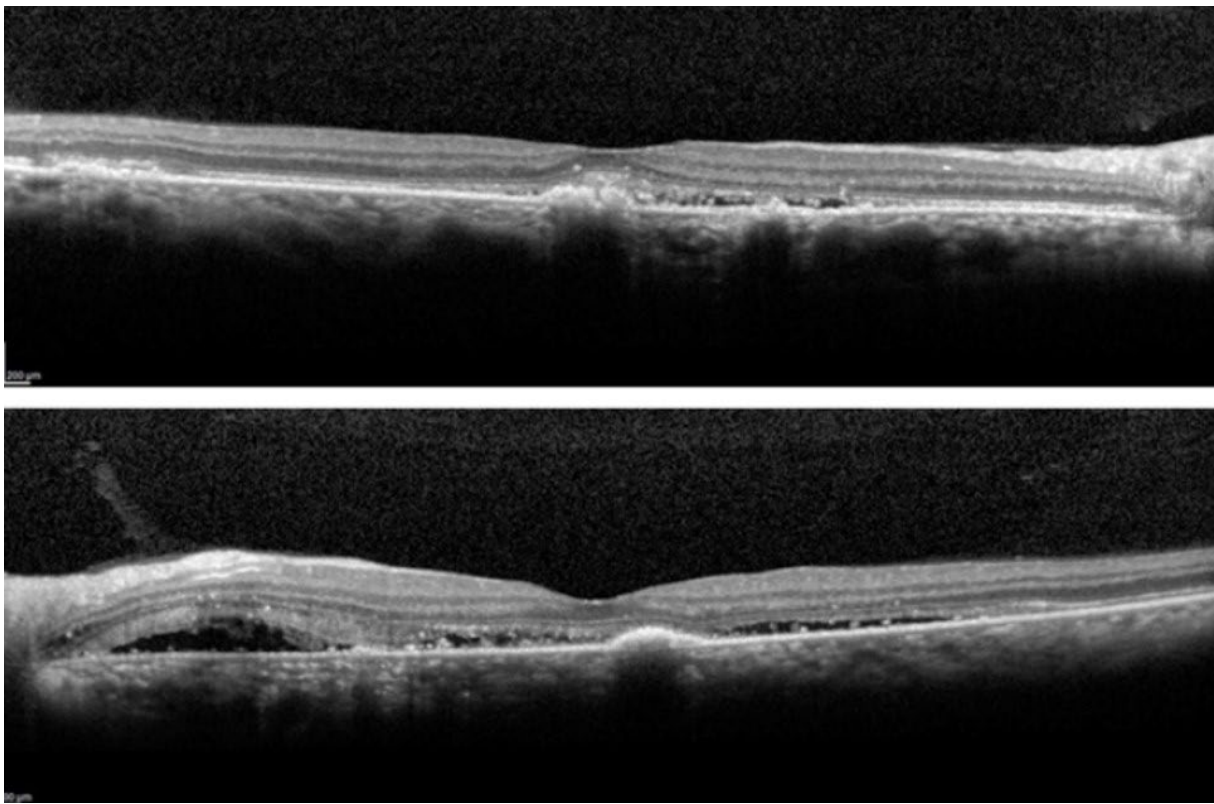
Figura 4. DSD en LES.

Por otro lado, la coroidopatía lúpica (**figura 5**) parece ser menos frecuente que la retinopatía, pero al igual que esta, es un indicador de actividad y se correlaciona con la afectación renal y del sistema nervioso central<sup>49</sup>. El daño coroideo puede tener un origen multifactorial: puede ser fruto de la hipertensión secundaria a la vasculitis, a la posible presencia de nefropatía, al depósito de inmunocomplejos a nivel de la coriocapilar o a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el epitelio pigmentario de la retina (EPR)<sup>49</sup>.

Los hallazgos en la exploración de pacientes con coroidopatía lúpica pueden variar desde lesiones grisáceas profundas retinianas y daños pigmentarios en el fondo de ojo a desprendimientos del EPR asociados a grados variables de desprendimientos neurosensoriales de la retina<sup>50</sup>. Al igual que ocurre con los casos de retinopatía lúpica, debido a su asociación con la actividad de la enfermedad, su tratamiento se basa en glucocorticoides con diferentes combinaciones de inmunosupresores o incluso plasmaféresis. La importancia de un correcto diagnóstico radica en que en muchas ocasiones es la coroides donde se manifiesta en primer lugar la actividad de la enfermedad, sin existir signos en otros órganos. En este sentido es especialmente importante distinguir los casos de coroidopatía lúpica asociados con la actividad de la enfermedad de los casos de coriorretinopatía central serosa en pacientes en tratamiento con corticoides (**figura 6**), ya que es uno de los tratamientos de mantenimiento

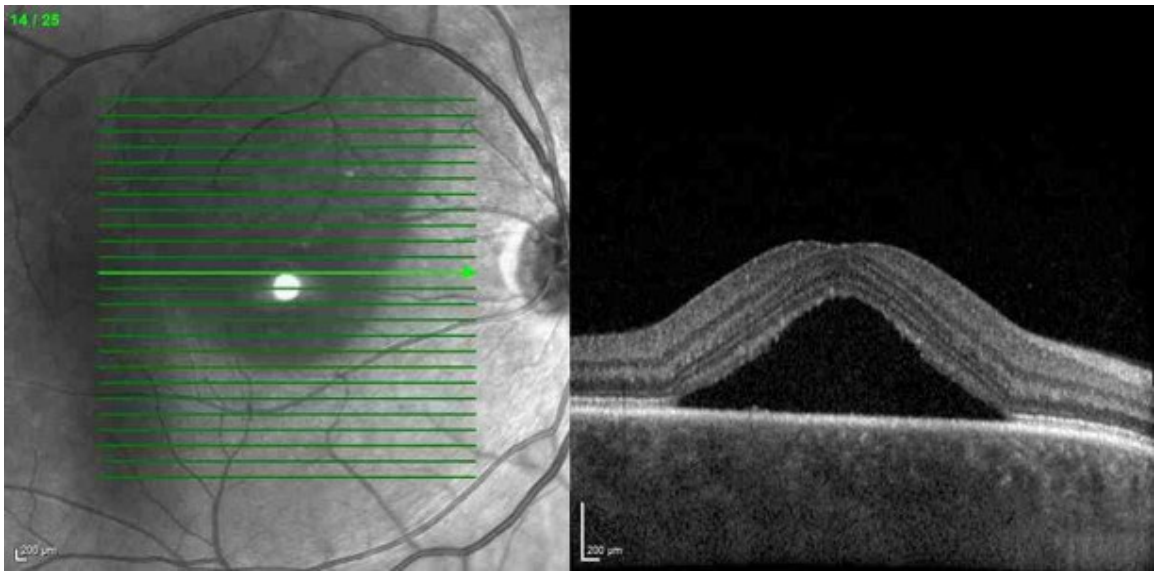


en el LES<sup>51,52</sup>. La importancia radica en que en la coroidopatía lúpica el tratamiento se basa en terapia corticoidea mientras que en la coriorretinopatía central serosa secundaria a corticoides, el tratamiento con corticoides debe discontinuarse al ser un factor precipitante. Los casos de coroidopatía lúpica son frecuentemente multifocales y bilaterales y suelen aparecer en pacientes con afectación renal o del sistema nervioso central. Por el contrario, los casos de coriorretinopatía central serosa en pacientes con LES son más frecuentemente unilaterales, aunque también pueden existir casos atípicos con características similares a los casos de coroidopatía lúpica<sup>53</sup>. La **tabla 2** recopila las diferencias clínicas entre la coriorretinopatía serosa central en pacientes con LES y la coroidopatía lúpica.



**Figura 5.** Coroidopatía lúpica.

*Se muestra imagen de OCT de paciente con coroidopatía lúpica. La imagen superior muestra irregularidades a nivel de las capas externas, mientras que la imagen inferior, perteneciente al mismo paciente, muestra desprendimientos neurosensoriales de la retina.*



**Figura 6.** Coriorretinopatía serosa central en LES.

*Se muestra imagen de OCT de paciente con LES y coriorretinopatía central serosa. Puede observarse un desprendimiento neurosensorial subfoveal único.*

**Tabla 2.** Coriorretinopatía serosa central en pacientes con LES vs. Coroidopatía lúpica.

		Coriorretinopatía serosa central en pacientes con LES	Coroidopatía lúpica
Origen		Relacionado con tratamiento corticoideo.	Relacionado con la actividad de la enfermedad. Trastorno poco frecuente.
Diagnóstico	OCT	Desprendimiento neurosensorial de la retina frecuentemente aislado y unilateral.	Desprendimientos neurosensoriales de la retina frecuentemente multifocales y bilaterales.
	AGF	Mancha hiperfluorescente precoz que crece gradualmente.	Múltiples puntos de fuga angiográfica. En ocasiones, hiperfluorescencia del disco óptico.
	AVI	Vasos coroideos dilatados en fase precoz y áreas de hipercianescencia en fase media.	Múltiples áreas de hipoperfusión coroidea con puntos focales de hipercianescencia.
	Hallazgos sistémicos	No relacionado con afectación sistémica de la enfermedad.	Alteraciones renales y del sistema nervioso central concomitantes con el cuadro oftalmológico.
Tratamiento		Discontinuación del tratamiento corticoideo.	Control de la actividad lúpica (corticoides e inmunosupresores).

LES= lupus eritematoso sistémico; OCT= tomografía de coherencia óptica; AGF= angiografía fluoresceínica; AVI=angiografía con verde de indocianina.

También se han descrito alteraciones retinianas preclínicas en los pacientes con LES como son los cambios estructurales y de la microcirculación detectados mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía por OCT. Entre estos cambios destacan la disminución del grosor macular y de la red capilar perifoveal en aquellos pacientes con una duración más prolongada de la enfermedad<sup>54</sup>.

### 1.1.2 Diagnóstico

El diagnóstico del LES se basa en los hallazgos clínicos y analíticos de los pacientes. Existen unos criterios de clasificación para el diagnóstico del LES, revisados por última vez en el año 2019 por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>55</sup>.

Los criterios EULAR/ACR 2019 para LES (**tabla 3**) se basan en primer lugar en un criterio obligatorio de entrada, sin el cual no puede ser clasificado el paciente como LES: la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) a títulos  $\geq 1/80$  (medido en células HEp-2 o equivalente). Posteriormente, existen unos criterios aditivos, los cuáles van sumando puntuación. Si la puntuación es igual o superior a 10 se puede clasificar al paciente como LES. Estos criterios aditivos pueden haber aparecido una sola vez en la historia natural del paciente y están divididos en 7 categorías clínicas (constitucional, hematológica, neuropsiquiátrica, mucocutánea, serosa, musculoesquelética y renal) y 3 categorías inmunológicas (anticuerpos antifosfolípido, proteínas del complemento y anticuerpos específicos del LES).

**Tabla 3.** Criterios EULAR/ACR 2019 para LES.

<b>Criterios de entrada:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos antinucleares (ANA) con título <math>\geq 1:80</math> en célula Hep-2 o test positivo equivalente.</li> <li>• Si están ausentes no clasifica para LES.</li> <li>• Si están presentes aplicar criterios adicionales.</li> </ul>	
<b>Criterios adicionales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dentro de cada dominio solo el criterio con mayor puntuación se cuenta para el score total.</li> <li>• Se clasifica como LES si la puntuación es 10 o más y si se cumple criterio de entrada.</li> </ul>	
<i><b>Dominios clínicos (=puntuación)</b></i>	<i><b>Dominios inmunológicos (=puntuación)</b></i>
<i>Constitucional</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre= 2</li> </ul> <i>Hematológico</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia=3</li> <li>• Trombocitopenia=4</li> <li>• Hemólisis autoinmune=4</li> </ul> <i>Neuropsiquiátrico</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Delirio=2</li> <li>• Psicosis=3</li> <li>• Convulsiones=5</li> </ul> <i>Mucocutáneo</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia no cicatricial=2</li> <li>• Úlceras orales=2</li> <li>• Lupus cutáneo subagudo o discoide=4</li> <li>• Lupus cutáneo agudo=6</li> </ul> <i>Serositis</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derrame pleural o pericárdico=5</li> <li>• Pericarditis aguda=6</li> <li>• <i>Musculoesqueléticos</i></li> <li>• Compromiso articular=6</li> </ul> <i>Renal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria mayor 0.5 g/24h=4</li> <li>• Biopsia renal nefritis clase II o V=8</li> <li>• Biopsia renal nefritis clase III o IV=10</li> </ul>	<i>Anticuerpos antifosfolípidos</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticardiolipinas o Anti-<math>\beta 2</math>GP1 o Anticoagulante lúpico=2</li> </ul> <i>Proteínas del complemento</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C3 bajo o C4 bajo=3</li> <li>• C3 bajo y C4 bajo=4</li> </ul> <i>Anticuerpos LES-específicos</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-dsDNA o Anti-Smith=6</li> </ul>

LES= lupus eritematoso sistémico; Anti-dsDNA= Anticuerpos anti-DNA doble cadena.

Los ANA son autoanticuerpos dirigidos contra el núcleo de las células, estando presentes en bajas concentraciones en la población general. En determinadas enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES la titulación de los ANA se encuentra aumentada, y pueden ser medidos en sangre mediante inmunofluorescencia indirecta o análisis *ELISA*. La diferencia entre ambas técnicas radica en que la primera permite detectar diferentes patrones de tinción (homogéneo o difuso, moteado o nucleolar), aunque requiere una laboriosidad mayor<sup>56</sup>. Algunos ANA son específicos

del LES, por lo que además son considerados criterio inmunológico como son los anti-dsDNA o los anticuerpos anti-Sm<sup>57</sup>.

Además de los criterios de clasificación o diagnóstico del LES, existen unos criterios que evalúan la actividad de la enfermedad y el daño orgánico producido por esta. Aunque las manifestaciones oftalmológicas no están incluidas entre los dominios de afectación de los criterios de clasificación diagnóstica EULAR/ACR 2019, sí que son tenidas en cuenta en algunos índices de actividad y daño (**tabla 4**).

Entre los índices de actividad destacan el índice BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group Index*) y SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). El índice BILAG tiene en cuenta la actividad en las últimas 4 semanas en comparación con el mes anterior, y en su evaluación incluye diversas alteraciones oftalmológicas (inflamación orbitaria, queratitis, escleritis, neuritis óptica...)<sup>58</sup>. El índice SLEDAI tiene en cuenta la actividad en los últimos 10 días evaluando las alteraciones en 9 órganos o sistemas y diversos parámetros de laboratorio, teniendo en cuenta alteraciones oftalmológicas retinianas valoradas mediante exploración de fondo de ojo (hemorragias retinianas, cuerpos citoides, exudados serosos, hemorragia coroidea o neuritis óptica)<sup>59</sup>. La puntuación va de 0 a 105 (máxima actividad de la enfermedad). Por último, aunque no se trata de un índice que cuantifique la actividad de forma objetiva existe un cuestionario que mide los cambios subjetivos de la enfermedad, denominado LIT (*Lupus Impact Tracker*). Es una prueba autoadministrada por el propio paciente y mide los cambios subjetivos de la enfermedad en 10 preguntas. La puntuación va de 0 a 40 (máxima enfermedad)<sup>60</sup>.

Dentro de los índices de daño orgánico destacan el índice SLICC/ACR-DI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index*), LDIQ (*Lupus Damage Index Questionnaire*) y BILD (*Brief Index of Lupus Damage*)<sup>61,62</sup>. Estos tres índices de daño tienen en cuenta el daño acumulado en 12 órganos o sistemas, incluido el daño oftalmológico en forma de catarata o de cambios en la retina. En el caso del índice SLICC, el más utilizado para valorar el daño orgánico acumulado, la puntuación máxima es 47 (máximo daño) y la mínima 0.

**Tabla 4.** Índices de actividad y daño con criterios oftalmológicos.

Índices de actividad (dominios oftalmológicos valorados)	Índices de daño (dominios oftalmológicos valorados)
<b>BILAG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamación orbitaria/miositis/proptosis</li> <li>- Queratitis - severa</li> <li>- Queratitis - leve</li> <li>- Uveítis anterior</li> <li>- Uveítis posterior/vasculitis retiniana - grave</li> <li>- Uveítis posterior/vasculitis retiniana - leve</li> <li>- Epiescleritis</li> <li>- Escleritis - severa</li> <li>- Escleritis - leve</li> <li>- Enfermedad vasooclusiva retiniana/coroidea</li> <li>- Manchas algodinosas aisladas (cuerpos citoides)</li> <li>- Neuritis óptica</li> <li>- Neuropatía óptica isquémica anterior</li> </ul>	<b>SLICC/ACR-DI</b> Daño ocular (ambos ojos, por evaluación clínica) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Catarata</li> <li>- Cambios en la retina o atrofia óptica</li> </ul>
<b>SLEDAI</b> Alteraciones visuales: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica.</li> </ul> Excluir HTA, infección o fármacos.	<b>LDIQ</b> Daño ocular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Su médico o su oftalmólogo le ha dicho que usted tiene catarata?</li> <li>- ¿Su médico o su oftalmólogo le ha dicho que tiene daño en su retina que afecta a su visión?</li> </ul>
	<b>BILD</b> Daño ocular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Su oftalmólogo le ha comentado alguna vez que tiene algo malo en la retina de su ojo a causa del lupus?</li> <li>- ¿Su médico le ha comentado que tiene catarata en su ojo?</li> </ul>

Índice BILAG=British Isles Lupus Assessment Group Index; Índice SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Inde); Índice SLICC/ACR-DI=Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index; Cuestionario LDIQ=Lupus Damage Index Questionnaire; Índice BILD=Brief Index of Lupus Damage; HTA=hipertensión arterial

### 1.1.3 Tratamiento

El tratamiento del LES combina diferentes fármacos generales y otros más específicos dependiendo de los diferentes órganos y sistemas afectados.

Entre los fármacos más comúnmente utilizados en los pacientes con LES destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), indicados en las manifestaciones musculoesqueléticas como las artralgias o artritis y en otras inflamaciones leves de otros órganos como la pleuritis o pericarditis<sup>63</sup>.

Cuando las alteraciones son más graves o sistémicas se utiliza una combinación de corticoides sistémicos asociados a diferentes fármacos inmunosupresores como el metrotexato, ciclofosfamida o la azatioprina<sup>64</sup>. Así, por ejemplo, una combinación de corticoides intravenosos junto con ciclofosfamida o azatioprina es utilizada para la nefropatía lúpica o la afectación del sistema nervioso central. Los corticoides tópicos también son utilizados para las manifestaciones cutáneas y de forma oral son utilizados cuando existen síntomas sistémicos leves<sup>65</sup>.

La hidroxicloroquina (HCQ), un fármaco antipalúdico de origen sintético, es ampliamente utilizada en los pacientes con LES en cualquier estadio de la enfermedad, y constituye actualmente la piedra angular del tratamiento, debido a sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas e inmunomoduladoras. Ha sido el único fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia en estos pacientes<sup>66</sup>.

Por otro lado, el mayor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad ha llevado a desarrollar investigaciones con fármacos biológicos. El belimumab, anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que inhibe el factor estimulador de linfocitos B, es el único agente biológico autorizado hasta la fecha para el tratamiento del LES<sup>67</sup>. En la actualidad su indicación es como terapia adyuvante en pacientes de 5 años de edad o mayores con LES activo, autoanticuerpos positivos y con un alto grado de actividad de la enfermedad, así como para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa en combinación con otras terapias inmunosupresoras<sup>68</sup>. También se ha probado el uso de rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico que se une al antígeno CD20 presente en los linfocitos pre-B y b maduros<sup>69</sup>.

Otras terapias emergentes que están en pleno desarrollo en el momento actual para el tratamiento de pacientes con LES son las terapias dirigidas, las cuales, al igual que belimumab, actúan contra el factor de activación de células B, como es el caso de tabalumab<sup>70</sup>. Otras vías de investigación son las relacionadas con el interferón (IFN) alfa tipo I con el desarrollo del anticuerpo anti-receptor de IFN alfa, denominado anifrolumab<sup>71</sup> o las relacionadas con la vía JAK kinasas, con el desarrollo de fármacos como baricitinib, dirigido contra JAK 1 y 2<sup>72</sup>.

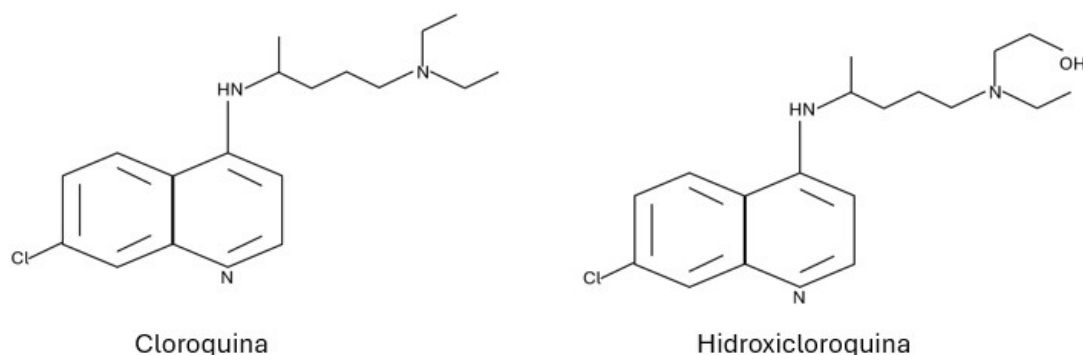
## 1.2 HIDROXICLOROQUINA

### 1.2.1 Características del fármaco

La HCQ es un fármaco antipalúdico de origen sintético con amplios usos en la medicina. Su principal uso actualmente es el tratamiento de base de los pacientes con LES.

Los agentes antipalúdicos tienen su origen en la quinina, un agente natural alcaloide preparado a partir de los árboles del género *Cinchona* en países como Perú y cuyo uso se popularizó y se extendió por toda Europa en el siglo XVI<sup>73</sup>. Posteriormente al descubrimiento de la quinina se desarrollaron diferentes fármacos antipalúdicos sintéticos en el siglo XX como la quinacrina o la cloroquina, cuyo uso se extendió ampliamente durante la Segunda Guerra Mundial<sup>74</sup>. Después del desarrollo de la cloroquina se sintetizó una molécula con un perfil de seguridad mayor y que difiere estructuralmente de la primera en un grupo hidroxilo, siendo esta molécula la actual HCQ, aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) en 1955<sup>75</sup>. La HCQ fue utilizada en primer lugar como fármaco antipalúdico, pero su amplio uso en soldados durante la Segunda Guerra Mundial permitió también descubrir sus propiedades antiinflamatorias en patologías como la artritis reumatoide o el LES<sup>76</sup>.

La HCQ (**figura 7**) desde el punto de vista de la composición química es una 4-aminoquinolina registrada con el código ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química) como P01BA02.



**Figura 7.** Fórmula química de cloroquina y de HCQ.



Tras su administración vía oral, la HCQ es absorbida en el tracto digestivo y tiene una vida media de entre 30-60 días. La vía principal de eliminación del fármaco es la urinaria. Se aconseja que el tratamiento dure al menos 6 meses, para alcanzar unas concentraciones plasmáticas que permitan que el fármaco tenga un efecto clínico. El fármaco presenta, además, afinidad por aquellos tejidos con altas concentraciones de melanina como la piel y tejidos oculares como el EPR, coroides y cuerpo ciliar<sup>75</sup>.

Los mecanismos de acción de la HCQ son diversos y complejos. La acción inmunomoduladora y antiinflamatoria se debe a la inhibición de receptores tipo *Toll* de las células dendríticas, a la estabilización de las membranas lisosomales y a la inhibición de la presentación de antígenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>77</sup>. Por otro lado, su efecto antitrombótico se debe fundamentalmente a la inhibición de la agregación plaquetaria y a la inhibición de formación de anticuerpos antifosfolípidos<sup>78</sup>.

### 1.2.2 Indicaciones y potenciales usos

La HCQ está indicada en su forma comercializada en comprimidos orales en el tratamiento de la artritis reumatoide aguda o crónica, el LES y lupus discoide crónico, así como en la profilaxis y tratamiento de la malaria no complicada para especies de *Plasmodium* sensibles, como alternativa a la cloroquina<sup>79</sup>.

En los últimos años su uso se ha extendido a otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas y, debido a sus propiedades inmunomoduladores y antitrombóticas, también se ha probado en otros ámbitos como la oncología o las enfermedades cardio-metabólicas.

El uso de la HCQ en pacientes con LES ha demostrado aumentar su supervivencia<sup>66</sup>. En el caso de la artritis reumatoide también ha resultado ser beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad leve en monoterapia o en casos activos como parte de una terapia combinada<sup>80</sup>. En los pacientes con SAF primario, la HCQ previene el riesgo de trombosis<sup>81</sup> y aunque su uso es más discutido también se ha probado en otras enfermedades inmunomediadas como el síndrome de Sjögren<sup>82</sup>, la dermatomiositis<sup>83</sup> o la sarcoidosis<sup>84</sup>.

Debido a los diferentes mecanismos moleculares la acción de la HCQ, como la inhibición de la autofagia, inducción de la apoptosis o inhibición de rutas metabólicas, se ha propuesto su uso como terapia anticancerosa y, en el momento actual, se están desarrollando varios ensayos clínicos para probar su eficacia con resultados prometedores en diferentes tipos de cánceres como el de pulmón, colon o neoplasias hematológicas<sup>85</sup>.

Otro potencial uso de la HCQ que se ha propuesto recientemente es la regulación en las enfermedades metabólicas. Así, por ejemplo, la HCQ mejora la sensibilidad a la insulina en aquellos

pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y resistencia al fármaco<sup>86</sup>, y mejora el perfil metabólico y los eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide<sup>87</sup>. Este papel de la HCQ en las enfermedades inflamatorias de origen cardiovascular ha llevado también a proponer su uso en la enfermedad arterial coronaria<sup>88</sup>.

Durante la pandemia de la COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 en el año 2020, la FDA aprobó el uso de la HCQ en pacientes con la enfermedad por medio de una EUA (*Emergency Use Authorization*)<sup>89,90</sup>. Aunque los últimos metaanálisis afirman que la HCQ no es eficaz en la reducción de la mortalidad por COVID-19, existe evidencia de que el uso de HCQ se ha asociado con un menor número de ingresos en unidades de cuidados intensivos y altas hospitalarias más tempranas en relación con la COVID-19<sup>91,92</sup>.

Recientemente también se ha propuesto el uso de la HCQ como tratamiento de mujeres con infertilidad. Su uso junto con la prednisona oral parece tener un beneficio sobre los fallos de implantación repetidos, por lo que se está incorporado en las estrategias terapéuticas de los tratamientos de fertilidad<sup>93</sup>.

A nivel oftalmológico (**tabla 5**), una de las novedades es el uso de la HCQ como fármaco coadyuvante subretiniano en la administración de terapia génica mediada por adenovirus en enfermedades retinianas<sup>94</sup>. Este potencial uso se basa en los efectos de la HCQ en la replicación de virus. Se piensa que concentraciones altas de HCQ pueden inhibir la replicación viral, mientras que las concentraciones bajas inhiben las vías inmunitarias innatas in vitro. Aunque el ojo es un órgano con privilegio inmunológico y los adenovirus utilizados en la terapia génica tienen baja inmunogenicidad, se han observado diferentes respuestas inflamatorias después de la inyección subretiniana de dichos adenovirus. En la terapia génica actualmente aprobada para las mutaciones bialélicas en RPE65 de pacientes con amaurosis congénita de Leber o retinosis pigmentosa, se utiliza actualmente terapia corticoidea vía oral previa a la administración del fármaco<sup>95</sup>, con los potenciales efectos adversos sistémicos asociados a la inmunosupresión provocada por corticoide. La utilización de la HCQ en estos casos podría inmunomodular de forma directa la acción adenovírica y reducir la inflamación provocada por dicha inyección. No obstante, futuros estudios deben probar la seguridad y la eficacia de la administración de la HCQ vía subretiniana<sup>94</sup>.

Además, existen actualmente otros usos potenciales de la HCQ o cloroquina en el ámbito de la oftalmología. El importante papel de la inflamación en el desarrollo de la enfermedad por ojo seco<sup>96</sup>, ha llevado a probar el papel de la cloroquina y la HCQ en forma oral en el tratamiento de esta enfermedad, habiéndose demostrado una mejoría de los síntomas y los signos de esta. Además, también se ha investigado el papel que la cloroquina tópica oftálmica puede tener en el control de la enfermedad de ojo seco, habiendo demostrado disminuir la inflamación subyacente y mantener la estabilidad de la superficie ocular<sup>97</sup>.

Por otro lado, un reciente estudio ha probado el efecto de la HCQ en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en pacientes con artritis reumatoide, existiendo una relación negativa entre el tratamiento con este fármaco y el desarrollo de esta<sup>98</sup>.

El efecto inmunomodulador de la HCQ también ha hecho que el fármaco se haya propuesto como candidato en el tratamiento de las uveítis anteriores en modelos animales de ratones, debido a la inhibición de las células T potenciadores de la inflamación uveítica y a la estabilización de las células endoteliales vasculares de la retina<sup>99</sup>.

El efecto que la HCQ ha demostrado sobre el balance de la angiogénesis en células endoteliales sometidas a altas concentraciones de glucosa ha llevado a proponer la hipótesis de su utilización en retinopatía diabética<sup>100</sup>. Un reciente estudio ha probado los efectos de la HCQ en pacientes con artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 2, proponiendo que el fármaco puede tener un papel en retrasar la progresión de retinopatía diabética leve a moderada<sup>101</sup>.

Por último, existe en el momento actual un ensayo clínico (ClinicalTrials.gov: NCT04120883) que prueba el efecto de la HCQ oral en pacientes con retinosis pigmentosa autosómico dominante causada por P23H-RHO<sup>102</sup>, teniendo como hipótesis que puede detener la progresión de la degeneración retiniana al alterar la vía de la autofagia de los fotorreceptores, existiendo evidencia en modelos animales de este mecanismo<sup>103</sup>.

**Tabla 5.** Indicaciones generales y potenciales usos sistémicos y oftalmológicos de HCQ.

<b>Indicaciones principales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis reumatoide aguda o crónica.</li> <li>- LES y lupus discoide crónico.</li> <li>- Profilaxis y tratamiento de malaria no complicada para especies de <i>Plasmodium</i> sensibles, como alternativa a la cloroquina.</li> </ul>
<b>Otros usos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Otras enfermedades de base autoinmune: sarcoidosis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren.</li> <li>- Oncología: estudios en cáncer de pulmón no micrótico, cáncer de colon o neoplasias hematológicas.</li> <li>- Enfermedades metabólicas: diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria.</li> <li>- Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).</li> <li>- Tratamientos de fertilidad.</li> </ul>
<b>Potenciales usos en oftalmología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coadyuvante subretiniano en terapia génica mediada por adenovirus en enfermedades retinianas.</li> <li>- Enfermedad de ojo seco.</li> <li>- DMAE.</li> <li>- Retinopatía diabética.</li> <li>- Uveítis anteriores (modelos experimentales).</li> <li>- Retinosis pigmentaria (ensayo clínico).</li> </ul>

LES= lupus eritematoso sistémico; DMAE= degeneración macular asociada a la edad

### 1.2.3 Contraindicaciones y efectos adversos

El tratamiento con HCQ está contraindicado cuando existe hipersensibilidad al principio activo o a otros derivados de 4-aminoquinolinas, como la cloroquina, o en caso de maculopatía preexistente<sup>104</sup>.

No existe contraindicación para el uso de HCQ durante el embarazo y en el caso concreto de pacientes con LES su uso es beneficioso para evitar los brotes de la enfermedad durante la gestación. Aunque se excreta en parte por leche materna, tampoco existe consenso sobre desaconsejar su uso durante la lactancia. No existen datos disponibles sobre el efecto de la HCQ en la fertilidad humana<sup>105</sup>.

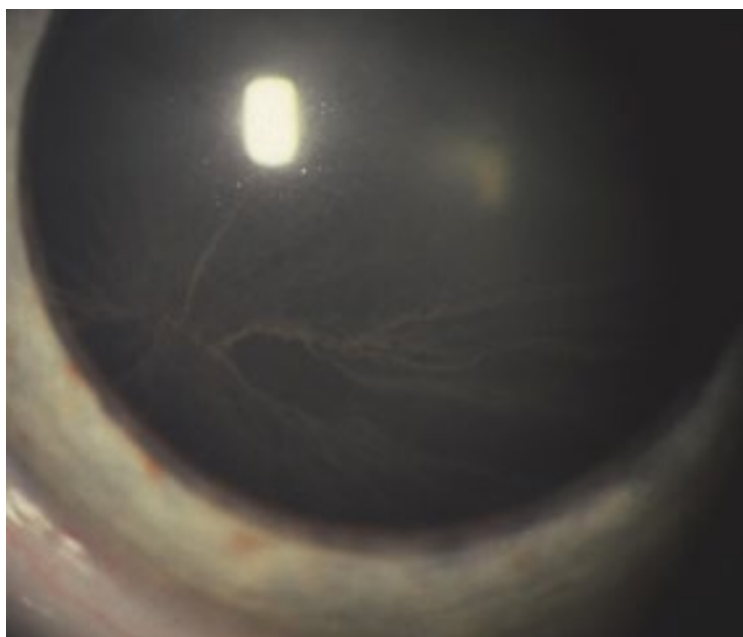
Los efectos adversos sistémicos del tratamiento con HCQ son generalmente leves y bien tolerados (**tabla 6**). Entre ellos destacan las alteraciones gastrointestinales como las náuseas, vómitos o distensión abdominal<sup>106</sup>, así como las alteraciones cutáneas como la hiperpigmentación cutánea o la alopecia<sup>107</sup>.

Entre los efectos adversos graves destacan las alteraciones cutáneas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica<sup>108,109</sup>.

La cardiotoxicidad también es un efecto adverso grave habiéndose descrito casos de cardiomiopatías restrictivas y obstructivas, así como diferentes arritmias ventriculares<sup>110</sup>. Otro efecto adverso grave pero poco frecuente, son las alteraciones a nivel neuromuscular como la miopatía inducida por HCQ y que en ocasiones puede afectar a los músculos relacionados con la deglución o respiración<sup>111</sup>.

A nivel ocular son varios los efectos adversos que pueden encontrarse asociados al uso de HCQ, pudiendo alterar diferentes estructuras como la córnea, el cuerpo ciliar y la retina. Entre ellos el más temido es la retinopatía debido a su carácter irreversible, acumulativo y dosis dependiente. Además, esta retinopatía es la principal causa por la que estos pacientes suspenden el tratamiento<sup>112</sup>. Todos estos efectos adversos oculares se han descrito con mayor frecuencia tras la utilización de cloroquina, siendo por tanto menos frecuentes con el uso de HCQ<sup>113</sup>.

A nivel corneal la HCQ puede provocar depósitos corneales intraepiteliales y estromales, conociéndose este fenómeno como córnea *verticillata* (**figura 8**), también descrito con el tratamiento de otros fármacos como la amiodarona y, por tanto, no siendo específico de la HCQ. Se trata de alteraciones reversibles tras el cese del tratamiento, independientes de la dosis del fármaco y capaces de provocar poca sintomatología, salvo visión borrosa de carácter leve<sup>114</sup>.



**Figura 8.** Córnea *verticillata*.

La afectación del cuerpo ciliar se ha descrito como dificultad para acomodación, siendo también un efecto adverso poco frecuente y reversible tras el cese del tratamiento<sup>113</sup>.

La catarata subcapsular posterior también ha sido descrita como efecto adverso poco frecuente en pacientes en tratamiento con cloroquina, no existiendo una clara asociación con el uso de HCQ<sup>115</sup>.

**Tabla 6.** Efectos adversos HCQ.

<b>Efectos adversos sistémicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, distensión abdominal).</li> <li>- Alteraciones cutáneas (hiperpigmentación, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).</li> <li>- Alteraciones cardíacas (cardiomiopatía restrictiva, arritmias).</li> <li>- Alteraciones neuromusculares (miopatía).</li> </ul>
<b>Efectos adversos oftalmológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retinopatía.</li> <li>- Córnea <i>verticillata</i>.</li> <li>- Alteraciones del cuerpo ciliar: dificultad para acomodación.</li> <li>- Catarata subcapsular posterior (descrito con cloroquina).</li> </ul>

### 1.2.3.1 Toxicidad retiniana

#### 1.2.3.1.1 Definición

El efecto adverso más temido de la HCQ es la toxicidad retiniana o retinopatía por HCQ, debido a su carácter irreversible y dependiente de la dosis, provocando daños celulares que pueden progresar incluso después del cese del tratamiento<sup>104</sup>. Se trata de un efecto adverso más frecuente tras el uso de cloroquina, por lo que el uso de HCQ tiene un menor riesgo para provocar daño retiniano. De forma general se denomina toxicidad retiniana por antipalúdicos, ya que el mecanismo y las características del daño retiniano es similar con ambos fármacos. De forma genérica nos referiremos a lo largo del texto a toxicidad o retinotoxicidad por HCQ, debido a que en la actualidad es mucho más usada que la cloroquina.

La definición de la retinopatía por HCQ ha ido cambiando a medida que han evolucionado los diferentes métodos diagnósticos para su diagnóstico debido al avance de la imagen multimodal en oftalmología<sup>116</sup>. Hasta el momento no existe consenso que permita establecer unos criterios diagnósticos unificados y las diferentes definiciones de esta dependen de las recomendaciones que proporcionan para su cribado diferentes organizaciones. Destacan la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Oftalmología (AAO)<sup>117</sup>, revisada en el año 2016 y las últimas recomendaciones del Real Colegio de Oftalmólogos de Reino Unido (RCOphth). revisadas en el año 2020<sup>118</sup>. En general se considera que la retinopatía por HCQ es consecuencia de un daño que el fármaco es capaz de provocar tanto a nivel del EPR como en los fotorreceptores, progresando desde estadios en los que solo pruebas de imagen estructurales pueden detectarlo hasta estadios más avanzados en los que ya existe un daño funcional demostrable, así como alteraciones de la visión que pueden ser irreversibles<sup>119</sup>.

Yusuf *et al.* han propuesto una definición de la retinopatía por HCQ basada en diferentes puntos críticos en el curso de la enfermedad, considerando el umbral en el que se detectan anomalías estructurales precoces y el umbral en el que los déficits funcionales son detectables<sup>120</sup>. De esta manera proponen tres estadios en función del comportamiento de la enfermedad después del cese del tratamiento: regeneración posible, enfermedad establecida y enfermedad progresiva. La regeneración posible es un período corto de tiempo entre los cambios precoces detectados mediante OCT y los cambios precoces detectados mediante campimetría. La enfermedad establecida se corresponde con el período de tiempo entre los cambios precoces funcionales y los cambios significativos funcionales, mientras que la enfermedad progresiva incluiría el período de enfermedad en el que existen daños importantes establecidos en el EPR. No obstante, insisten los autores que esta definición requiere un consenso estandarizado en base a las diferentes sensibilidades de las pruebas recomendadas para su cribado<sup>120,121</sup>.

### 1.2.3.1.2 Prevalencia

La prevalencia de la retinopatía por HCQ es variable en los diferentes estudios precisamente por la inexistencia de una definición estandarizada. Se considera de forma general que la prevalencia del daño retiniano en pacientes en tratamiento con HCQ es del 7.5 % y puede llegar hasta el 20-50 % en aquellos en los que el consumo sea superior a 20 años<sup>121</sup>. Es probable que las nuevas técnicas de cribado y el desarrollo de la imagen multimodal en oftalmología arrojen cifras mayores de prevalencia debido al diagnóstico de un mayor número de casos de forma precoz. Así, por ejemplo, un estudio reciente de una cohorte de pacientes seguidos a largo plazo de Estados Unidos establece una prevalencia de retinopatía por HCQ de 8.6 % después de 15 años<sup>122</sup>.

### 1.2.3.1.3 Factores de riesgo

Existen diferentes situaciones que son consideradas factores de riesgo para el desarrollo de retinotoxicidad por antipalúdicos:

- *Consumo diario superior a 5 mg/kg de HCQ* o cualquier dosis de cloroquina<sup>121</sup>.
- *Dosis acumulada*. Se trata de un indicador que considera la dosis diaria consumida de fármaco, así como la duración del tratamiento. En general una duración superior a 5 años del tratamiento es considerada un factor de riesgo<sup>121</sup>.
- *Daño renal*. Debido a la eliminación del fármaco por vía renal, una tasa de filtrado glomerular por debajo de la normal es considerada también como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía<sup>123</sup>.
- *Tratamiento con tamoxifeno*. Se trata de un fármaco utilizado para el tratamiento de diferentes cánceres en oncología y que por sí mismo ha demostrado ser capaz de provocar toxicidad retiniana en forma de maculopatía cristalínica. Se considera que puede provocar un efecto sinérgico en la toxicidad por HCQ<sup>124</sup>, aunque se desconoce el mecanismo molecular del efecto sinérgico de ambos fármacos<sup>119</sup>.
- *Enfermedad macular previa*. Aunque no existen estudios que demuestran que la enfermedad macular previa aumenta el riesgo de la toxicidad retiniana por HCQ, la AAO lo considera un factor de riesgo debido a que puede dificultar el diagnóstico de la toxicidad en el cribado<sup>117</sup>.
- *Otros factores de riesgo* son la edad y diferentes alteraciones genéticas ya que diferentes polimorfismos en el citocromo P450 pueden influir en la concentración sanguínea del fármaco<sup>125</sup>.

#### 1.2.3.1.4 Mecanismos de toxicidad retiniana

Existen diferentes mecanismos implicados en la toxicidad retiniana inducida por la HCQ y se han propuesto, además, diversas hipótesis. No obstante, el mecanismo exacto no se conoce con precisión debido a que existen algunos modelos de toxicidad inducida por cloroquina, pero no existen para la toxicidad provocada por HCQ. A continuación, se exponen las diferentes posibles vías de daño retiniano inducido por HCQ:

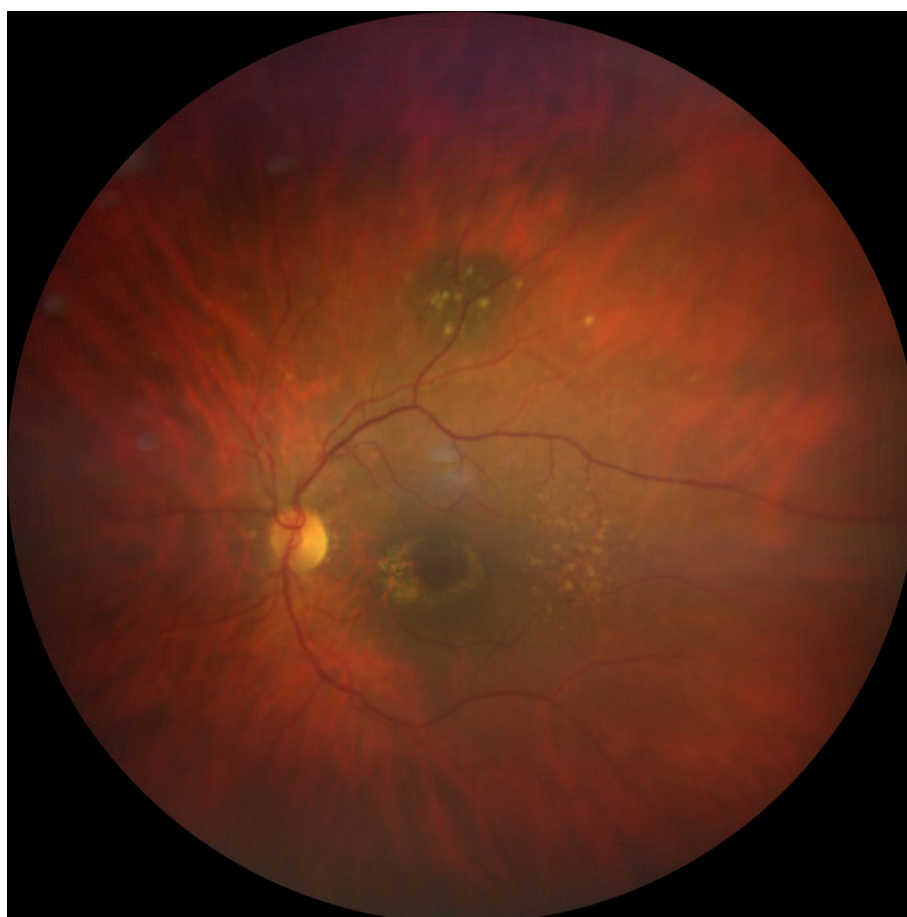
- La cloroquina y la HCQ son considerados fármacos melanotropos, con capacidad para acumularse en los lisosomas de las estructuras con alto contenido en melanina, como el EPR o la coroides. Estudios histopatológicos han demostrado que la acumulación de cloroquina en el EPR provoca migración de las células del EPR rellenas del fármaco hacia la capa nuclear y plexiforme externas de la retina<sup>126</sup>. También existen estudios que indican que tanto la cloroquina como la HCQ pueden provocar una inhibición de la absorción del todo-trans-retinol y, por lo tanto, provocar una alteración del ciclo visual mediante la inhibición de la función de absorción del polipéptido transportador de aniones orgánicos a nivel del EPR<sup>127</sup>.
- A diferencia de lo comentado en el punto anterior en el que el daño provocado por estos fármacos comienza en el EPR, otros estudios indican que el daño comienza en primer lugar en fotorreceptores, y que posteriormente se daña el EPR<sup>128</sup>. De hecho, la integridad de la línea de fotorreceptores medida mediante OCT ha sido propuesta también como un daño precoz a tener en cuenta en el cribado de retinopatía por HCQ<sup>129</sup>. Además, la HCQ puede alterar el pH lisosomal y afectar a la estabilidad de la membrana de los fotorreceptores<sup>104</sup>, provocando un aumento de la permeabilidad del EPR<sup>130</sup>.
- Algunos estudios han demostrado un daño precoz provocado en las células ganglionares de la retina, proponiendo incluso la detección de este daño mediante OCT como un marcador precoz de toxicidad<sup>131-133</sup>.
- Las alteraciones en la retina interna también han sido analizadas en otros estudios, como Mondal *et al.*, quienes observaron una reducción del grosor de la retina interna a nivel central y establecieron un modelo de ratón en el que demuestran pérdida de neuronas retinianas internas y de células ganglionares de la retina debido a cambios en la autofagia y alteración del metabolismo de los esfingolípidos<sup>134</sup>.
- Por último, Ahn y colaboradores, han propuesto que los pacientes con retinopatía por HCQ tienen un adelgazamiento de la coroides, por lo que también podría tener un papel en la etiopatogenia de la retinotoxicidad<sup>135,136</sup>. Sin embargo, esto es difícil de valorar al no existir consenso sobre la influencia que también podrían tener enfermedades como el LES sobre la coroides.



### 1.2.3.1.5 Clínica y diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista clínico en los estadios iniciales los pacientes no presentan ningún tipo de alteración visual, de ahí la importancia de los programas de cribado de retinopatía por anti-palúdicos capaces de detectar la enfermedad antes de que produzca clínica, es decir, en estadios asintomáticos.

Una vez que la retinopatía está establecida a nivel estructural y funcional, evidenciada en pruebas oftalmológicas, se produce la clínica visual en forma de disminución de la agudeza visual y un escotoma central o paracentral. Además, se han descrito alteraciones en la visión de los colores y metamorfopsias, fruto del daño retiniano macular. Estas alteraciones son irreversibles y pueden continuar pese al cese del tratamiento<sup>104</sup>. Este estadio final de maculopatía establecida es lo que clásicamente se ha denominado “maculopatía en ojo de buey” (**figura 9**), que consiste en la imagen de fondo de ojo de una isla foveolar de pigmento con una zona de despigmentación y atrofia del EPR alrededor, rodeada a su vez por un anillo hiperpigmentado<sup>137</sup>.



**Figura 9.** Retinografía de maculopatía en ojo de buey.

*Se observa retinografía de paciente con retinotoxicidad avanzada por hidroxiclороquina con la característica alteración macular en ojo de buey. En la arcada temporal superior, como hallazgo no relacionado con la retinotoxicidad, se observa un nevus coroideo.*

El diagnóstico diferencial de la retinotoxicidad por antipalúdicos debe realizarse con todas aquellas enfermedades retinianas capaces de provocar hallazgos similares a la maculopatía en ojo de buey, ya que esta no es específica de la retinotoxicidad por antipalúdicos. Hallazgos similares pueden encontrarse en diferentes distrofias hereditarias de la retina ya sea al diagnóstico o en la evolución del cuadro (**tabla 7**), como en la distrofia de conos, distrofia coroidea areolar central o enfermedad de Stargardt<sup>138</sup>. Además del diagnóstico diferencial con algunas formas de distrofias hereditarias de la retina, recientemente se ha descrito el diagnóstico diferencial de casos atípicos de retinotoxicidad por antipalúdicos con casos de retinopatía autoinmune en pacientes con LES<sup>139</sup>.

**Tabla 7.** Diagnóstico diferencial de maculopatía en ojo de buey.

Enfermedad	Hallazgos iniciales	Hallazgos en casos de retinopatía avanzada	Patrón de herencia más frecuente
<b>Distrofia de conos</b>	Cambios inespecíficos a nivel macular. Cavitación de la retina externa a nivel subfoveal en OCT.	Maculopatía en ojo de buey con atrofia geográfica en estadios finales.	AR
<b>Enfermedad de Stargardt</b>	La mácula presenta inicialmente un moteado inespecífico que progresa a un aspecto de "bronce batido". Se acompaña de otros hallazgos característicos como los flecks retinianos o el silencio coroideo de la angiografía fluoresceínica.	Atrofia geográfica que puede dar lugar a imagen de ojo de buey con zonas de hiperplasia del EPR.	AR (Tipo 1) / AD (Tipo 3 y 4).
<b>Distrofia coroidea areolar central</b>	Aspecto granulado inespecífico en estadios iniciales.	Atrofia marcada a nivel macular que en estadios avanzados puede tomar forma de maculopatía en ojo de buey.	AD
<b>Distrofia coroidea anular posterior</b>	Cambios pigmentarios inespecíficos peripapilares.	Los cambios atróficos en las capas externas retinianas son más periféricos y con respeto macular, por lo que el diagnóstico diferencial podría realizarse con la toxicidad retiniana por HCQ en individuos asiáticos, con especial predilección por esta localización.	No conocido
<b>Distrofia macular anular benigna concéntrica</b>	Cursa con atrofia anular del EPR a nivel macular.	En estadios avanzados puede ser compatible con la forma de maculopatía en ojo de buey.	AD

OCT= tomografía de coherencia óptica; AR= autosómico recesivo; AD= autosómica dominante; HCQ= hidroxiclороquina; EPR= epitelio pigmentario de la retina

### 1.2.3.1.6 Tratamiento y prevención

Hasta el momento no existe ningún tratamiento capaz de prevenir o mitigar las secuelas del daño provocado por la HCQ en la retina. No obstante, existen diversos estudios de experimentación que proponen fármacos y sustancias que puedan aminorar los daños retinianos provocados por el fármaco.

Dhillon *et al.* han propuesto que el pretratamiento con nanopartículas con óxido cerio es capaz de provocar una protección celular del daño retiniano inducido por la HCQ, probado en células de EPR humano. El mecanismo de acción de las nanopartículas de óxido cerio se basa en su acción contra el estrés oxidativo y en la posible modulación del sistema autofagosómico lisosomal<sup>140</sup>.

Por otro lado, Ertugrul *et al.* también han propuesto que la curcumina es capaz de atenuar el daño provocado por la HCQ en líneas celulares de EPR mediante la inhibición de las vías del canal de melastatina 2 de potencial de receptor transitorio (TRPM2), debido a sus propiedades antioxidantes<sup>141</sup>.

Abdelfadeel *et al.* han probado también el efecto del resveratrol, un fenol natural, en ratas tratadas con HCQ, demostrando mejoría a nivel histoquímico en aquellas tratadas de forma concomitante con resveratrol, gracias probablemente al efecto antioxidante e inductor de la autofagia del EPR<sup>142</sup>.

No obstante, debido al carácter irreversible de la retinotoxicidad por HCQ y la inexistencia de un fármaco aprobado para su prevención o tratamiento en el momento actual, su diagnóstico precoz es fundamental, para lo que se han propuesto diversas recomendaciones de cribado<sup>117,118</sup>.

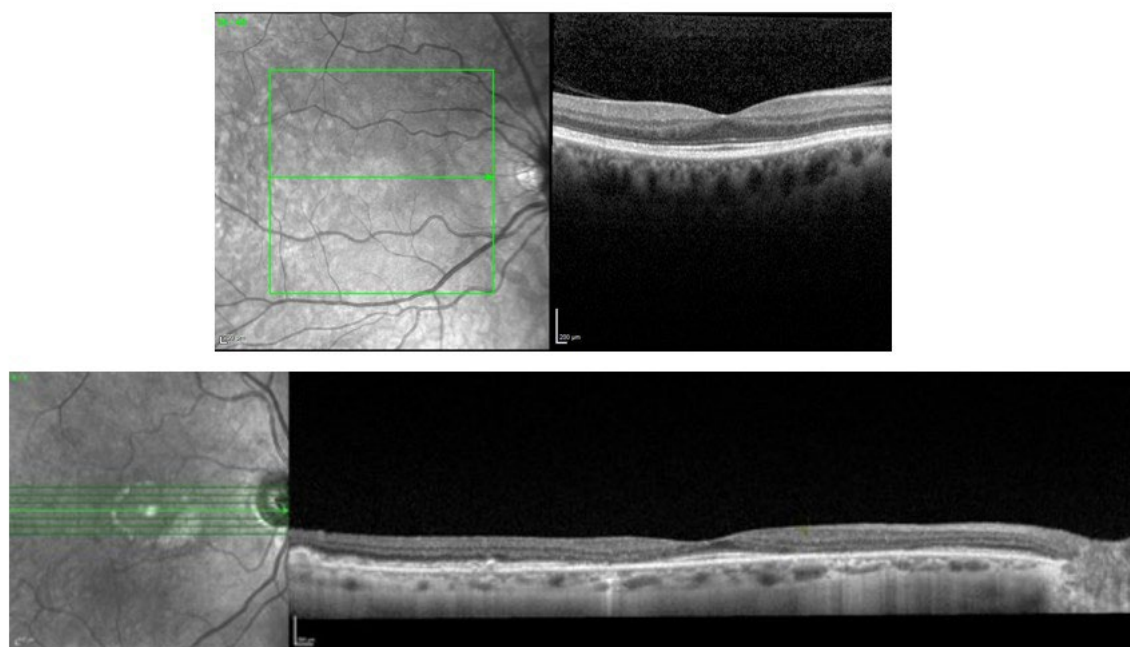
### 1.2.3.1.7 Cribado de toxicidad retiniana.

A continuación, se resumen las características de las diferentes pruebas complementarias que se consideran en el momento actual claves en los programas de cribado (**tabla 8**):

- *OCT de dominio espectral (OCT-SD)*. Se trata de un método objetivo y estructural. Se considera un signo precoz de daño retiniano el adelgazamiento de los segmentos externos de los fotorreceptores a nivel parafoveal con mantenimiento de la arquitectura subfoveal. Cuando esta diferencia entre el adelgazamiento parafoveal y respeto de la arquitectura subfoveal es muy marcada, se conoce como signo o imagen del “platillo volante”<sup>143</sup>. En estadios más avanzadas el daño de las capas externas de la retina es más difuso (**figura 10**).
- *Campo visual (CV)*. (**Figura 11**). Se trata de un método subjetivo y funcional. En individuos no asiáticos se recomienda la modalidad 10.2 debido a que lo más característico son los defectos paracentrales en el campo visual<sup>144</sup>. El defecto más típico es el supero-nasal debido

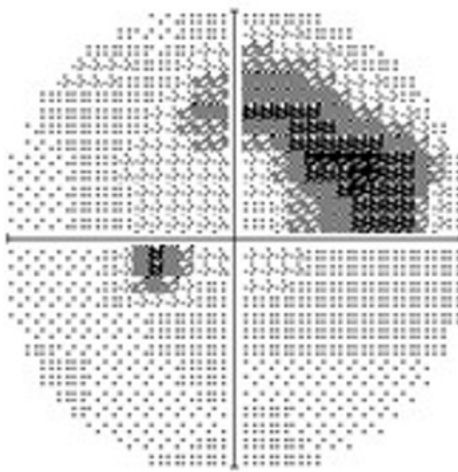
a que los primeros daños retinianos se producen en la zona infero-temporal a la fóvea<sup>117</sup>. No obstante, se ha demostrado que en individuos asiáticos es más efectivo realizar las modalidades 24.2 o 30.2 debido a que en estos individuos las alteraciones se manifiestan en zonas más periféricas a la mácula<sup>145</sup>.

- *Autofluorescencia de fondo (AFF)*. (**Figura 12**). Se trata, al igual que la OCT, de un método objetivo y estructural. Se ha descrito de forma característica, y en etapas precoces de la toxicidad, un aumento de la autofluorescencia a nivel parafoveal, debido a la acumulación de lipofusina secundaria a un mal funcionamiento del metabolismo de los fotorreceptores y que, en etapas más tardías, se combina con zonas de hipofluorescencia franca que traducen la atrofia de la típica imagen de maculopatía en "ojo de buey"<sup>146</sup>.
- *Electrorretinograma multifocal (ERG-mf)*. (**Figura 13**). Se trata de una prueba objetiva y funcional. Una reducción de la amplitud a nivel paracentral y una prolongación del tiempo implícito se han considerado como hallazgos precoces de retinotoxicidad. No obstante, también se ha propuesto un método basado en los ratios de anillo, que considera los cambios que se producen en la amplitud del anillo central con respecto a cada uno de los anillos periféricos en comparación con una base normalizada<sup>147</sup>.

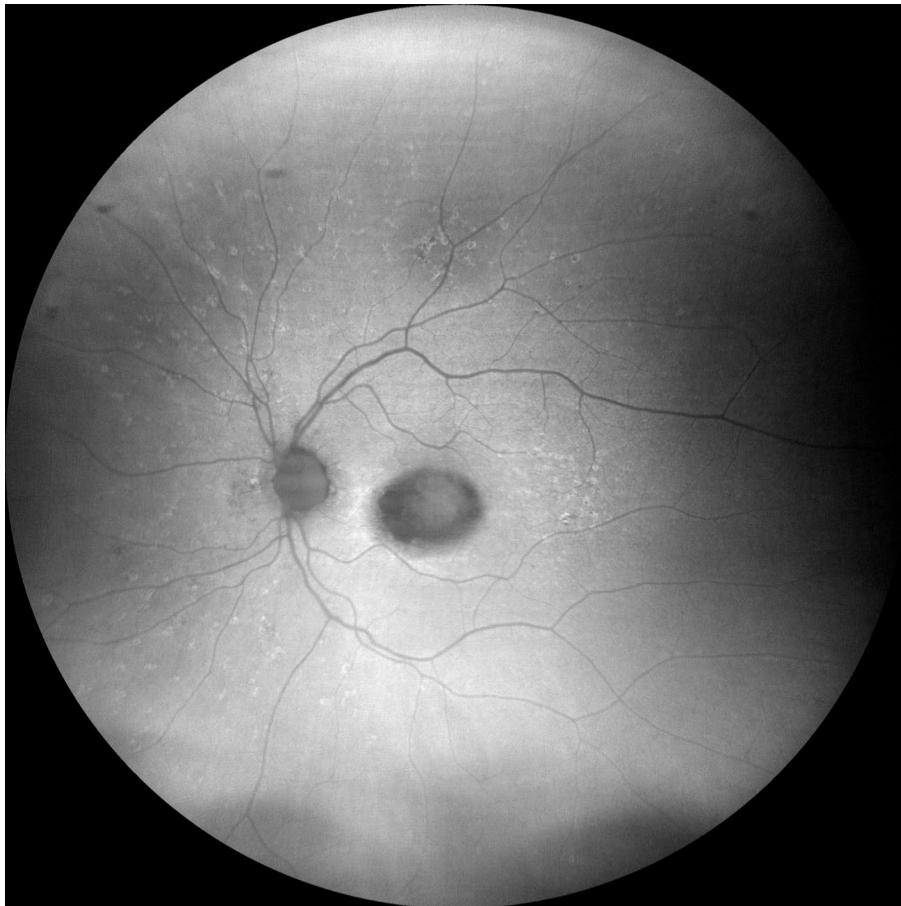


**Figura 10.** Signos de retinotoxicidad en OCT.

*La imagen superior corresponde con un adelgazamiento leve de los segmentos externos de los fotorreceptores. Por su parte, la imagen inferior corresponde con un estadio más avanzado de la retinotoxicidad en el que el resque de la arquitectura subfoveal muestra el signo del "platillo volante".*



**Figura 11.** Alteración por retinotoxicidad en CV.



**Figura 12.** Alteración por retinotoxicidad en AFF.



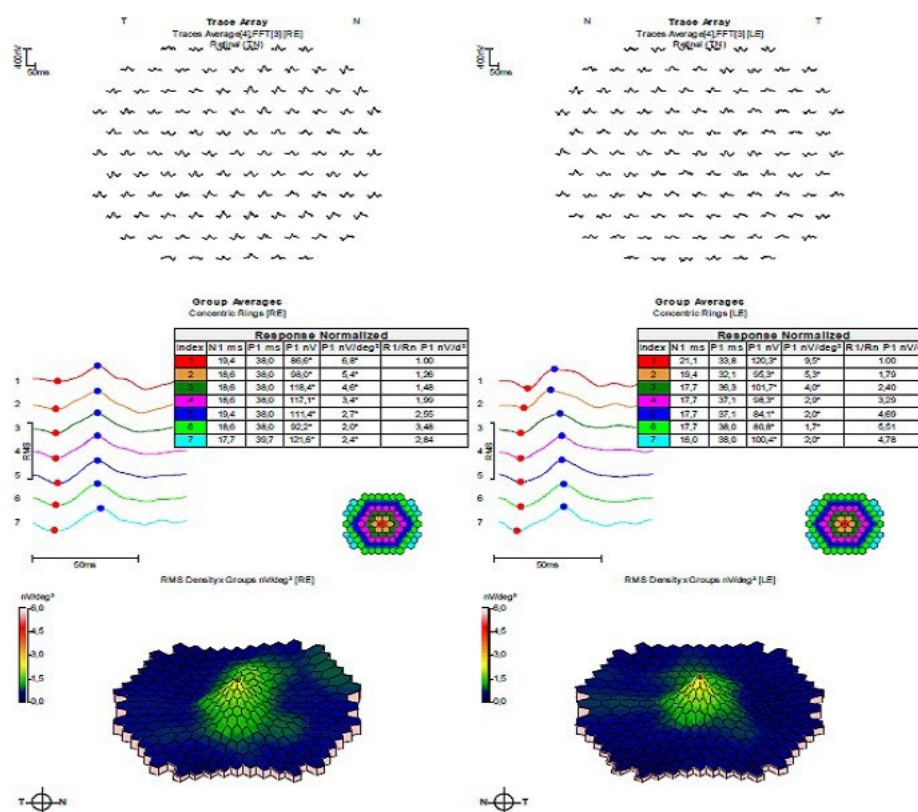


Figura 13. ERG-mf compatible con retinotoxicidad.

Tabla 8. Pruebas complementarias del cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos.

Pruebas complementarias	Tipo	Signos de retinopatía precoz	Signos de retinopatía tardía	Observaciones
OCT-SD	Objetivo y estructural	Adelgazamiento de los segmentos externos de fotorreceptores a nivel parafoveal con respecto subfoveal (daño inicial en la zona infero-temporal)	Daño difuso en capas externas de la retina	En investigación: utilidad de análisis de células ganglionares de la retina y grosor coroideo
CV	Subjetivo y funcional	Defecto paracentral supero-nasal	Escotoma en anillo completo o incompleto	Modalidad 10.2 de forma general. En asiáticos: 24.2 o 30.2
AFF	Objetivo y estructural	hiperautofluorescencia parafoveal	Zonas hipoautofluorescentes compatibles con atrofia	
ERG-mf	Objetivo y funcional	Reducción de la amplitud paracentral y prolongación del tiempo implícito Ratios de anillo fuera de los límites normales	No utilidad en estadios avanzados por la abolición completa de la respuesta en la retina central	

OCT-SD= tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; CV= campo visual; AFF= autofluorescencia de fondo; ERG-mf= electrorretinograma multifocal

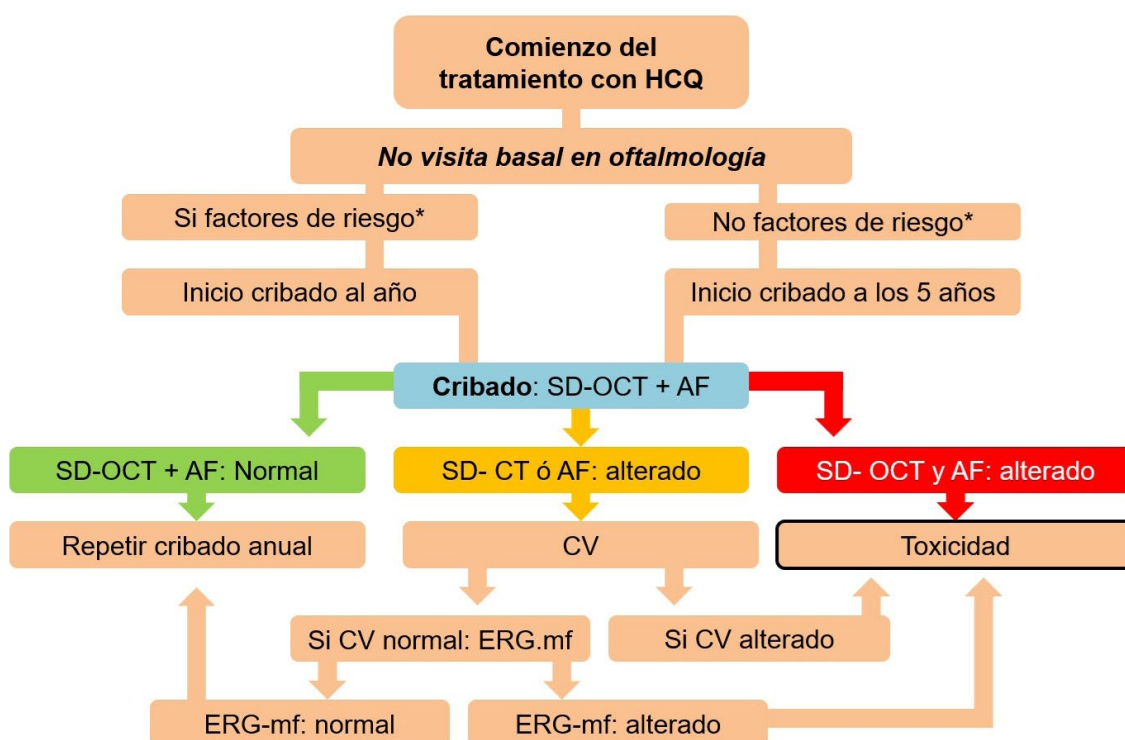
Otras pruebas complementarias utilizadas en el pasado para el cribado de la retinotoxicidad por antipalúdicos ya no se recomiendan en la actualidad debido a su escasa capacidad para la detección de cambios precoces. Este es el caso de la rejilla de Amsler o diferentes pruebas para valorar anomalías en la visión cromática<sup>117</sup>.

En el momento actual coexisten en la práctica clínica habitual dos recomendaciones de cribado de la retinotoxicidad por antipalúdicos, las preconizadas por la AAO y las propuestas por el RCOphth, y que se muestran a continuación.

Las recomendaciones de la AAO han sido revisadas por última vez en el año 2016<sup>117,148</sup>. Estas guías recomiendan una visita basal en la que realizar retinografía asociada o no a CV y OCT en el caso de que existieran alteraciones visibles en la misma. A partir de este punto, si el paciente lleva más de 5 años de tratamiento o tiene algún factor de riesgo, el cribado se realiza de forma anual mediante CV y OCT, siendo útil la AFF y el ERG-mf en el caso de que las anteriores muestren alguna alteración (**figura 14**).

Por otro lado, el RCOphth actualizó en diciembre de 2020 sus recomendaciones con dos importantes novedades (**figura 15**)<sup>118,149</sup>: la eliminación de la visita basal en los sistemas de cribado y la eliminación del CV como prueba de primera línea. La no recomendación de realizar visita basal se basa en el bajo porcentaje de pacientes detectados en esta visita que no son aptos para el seguimiento mediante el cribado, que hace que esta visita sea muy poco coste-eficiente; mientras que la eliminación del CV se justifica por la complejidad para realizar la prueba por parte de los pacientes y los bajos índices de fiabilidad de la prueba que se suelen obtener, que obligan a su repetición en un gran porcentaje de los casos, disminuyendo la eficiencia del cribado. Ambas son medidas que han sido justificadas dado el carácter limitado del tiempo y de los recursos a la hora de realizar las diferentes pruebas complementarias del cribado. No obstante, algunos estudios han demostrado que, en ocasiones, pueden encontrarse signos de retinotoxicidad precoz en el CV sin estar presentes aún en la OCT<sup>150</sup>. En base a esta actualización, el RCOphth prescinde de la visita basal y la primera valoración debe realizarse a los 5 años de inicio del tratamiento en el caso de no existir factores de riesgo o durante el primer año de tratamiento, en caso de que exista alguno.

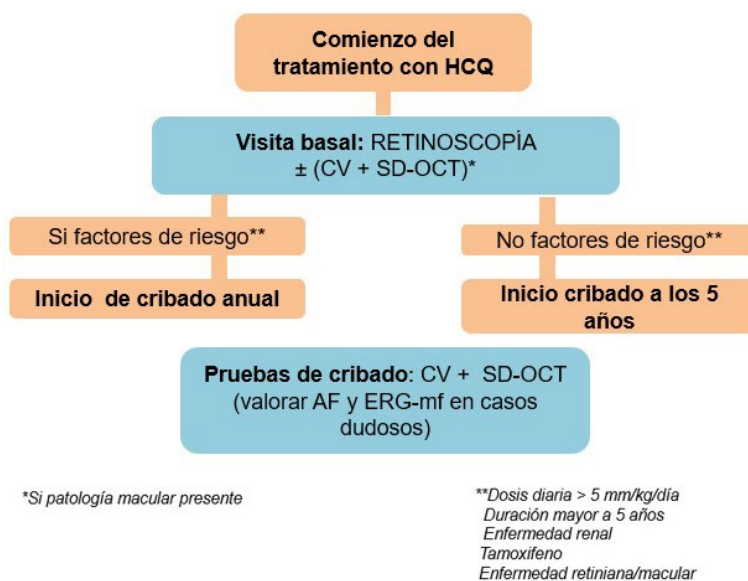
RCOphth considera que las pruebas fundamentales para el cribado son la OCT y la AFF. Si ambas son normales, el cribado debe repetirse de forma anual, mientras que si ambas están alteradas estamos ante una retinotoxicidad establecida. En el caso de que solo una de las pruebas esté alterada, el siguiente paso consistiría en realizar CV, que de estar alterado confirma el diagnóstico, mientras que si es anodino debe realizarse un ERG-mf para poder confirmarlo.



\*Factores de riesgo: Uso concomitante de tamoxifeno, Filtrado glomerular disminuido, >5mg/kg/día HCQ, uso de cloroquina

**Figura 14.** Algoritmo recomendaciones 2020 RCOphth.

Abreviaturas: HCQ= hidroxiclороquina; SD-OCT= tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; AF= autofluorescencia de fondo; CV= campo visual; ERG-mf= electrорretinograma multifocal.



**Figura 15.** Algoritmo recomendaciones 2016 AAO.

Abreviaturas: HCQ= hidroxiclороquina; SD-OCT= tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; AF= autofluorescencia de fondo; CV= campo visual; ERG-mf= electrорretinograma multifocal.



Un punto importante en los programas de cribado es la gestión de estos dado el volumen creciente de pacientes que precisan del mismo. Desde el año 2018 la RCOphth recomienda que las pruebas del cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos sean realizadas en circuitos virtuales e interpretadas posteriormente por un oftalmólogo, poniendo así en práctica sistemas de cribado mediante teleoftalmología<sup>151</sup>

El futuro del cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos pasa por la incorporación de nuevas técnicas de imagen multimodal en oftalmología como la microperimetría o las técnicas de óptica adaptativa<sup>152</sup>. La microperimetría es una prueba capaz de medir la sensibilidad de la retina en la zona macular y correlacionar después estos hallazgos con los datos estructurales y anatómicos<sup>153</sup>, mientras que las técnicas de óptica adaptativa permiten valorar la densidad de fotorreceptores de una forma no invasiva<sup>154</sup>. En este sentido se ha comprobado con técnicas de óptica adaptativa que los cambios en la densidad de conos en el eje vertical retiniano podrían ser utilizados como un marcador precoz de retinotoxicidad por HCQ<sup>155</sup>.

Además, la búsqueda de nuevos biomarcadores a medida que se conoce con mayor exactitud cómo se produce el daño retiniano, puede hacer que otras pruebas como la angiografía por tomografía de coherencia óptica (A-OCT) puedan ser útiles también en el cribado<sup>156</sup>. En ese sentido se han propuesto estrategias de imagen multimodal para la detección de daño retiniano subclínico que incluyen la A-OCT en su modalidad *en face*<sup>157</sup>.

La mejora de los sistemas de cribado actuales ha llevado a diseñar otro tipo de estrategias más allá de las puramente oftalmológicas. Así, por ejemplo, recientemente se ha publicado que la monitorización de los niveles plasmáticos de fármaco puede ser útil para detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar retinotoxicidad<sup>158</sup>.

Desde el punto de vista genético también se han intentado buscar cuáles pueden ser las alteraciones o mutaciones que predisponen a un mayor riesgo de retinotoxicidad por antipalúdicos, englobándose estos estudios dentro del campo de la farmacogenómica.

Recientemente G Mack *et al.* han analizado mediante estudios de exoma completo las variaciones genéticas en un grupo de pacientes con retinotoxicidad por antipalúdicos y un grupo de control, sin encontrar factores genéticos de susceptibilidad ni protectores en ambos grupos<sup>159</sup>. No obstante, otro estudio previamente había concluido que algunos individuos con mutaciones en el gen ABCA4, tienen mayor predisposición a desarrollar toxicidad retiniana por antipalúdicos<sup>160</sup> mientras que otro estudio publicado tiempo después demostró que algunas variantes en el gen ABCA4 pudieran tener un papel protector para la retinotoxicidad<sup>161</sup>. Futuras investigaciones deberán analizar las posibles implicaciones de la susceptibilidad genética y la importancia de estas en los programas de cribado.

Por último, el desarrollo de herramientas basadas en inteligencia artificial ha llevado a estudiar en los últimos años el papel de diferentes algoritmos en el análisis de imágenes sospechosas de retinotoxicidad por antipalúdicos. Este es el caso de estudios que han aplicado herramientas de *machine learning* al análisis de ERG-mf<sup>162,163</sup> y otros que analizan de forma automatizada biomarcadores en OCT<sup>164</sup>. Futuros estudios deberán validar los resultados de estos algoritmos en la práctica clínica habitual.

## 1.3 RETINA Y COROIDES

### 1.3.1 Anatomía de la retina

El globo ocular está constituido por tres capas: una capa fibrosa o externa, una capa vascular o media y una capa interna. La capa fibrosa está compuesta por la esclera y la córnea, la capa vascular por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris mientras que la capa interna está formada por la retina<sup>165</sup>.

Desde el punto de vista del desarrollo embriológico la retina surge durante el primer mes como consecuencia del proceso de invaginación del diencéfalo del embrión, formando la vesícula óptica y posteriormente la copa óptica. En este desarrollo de la copa óptica la capa externa de la misma dará lugar a la capa de células pigmentadas de la retina mientras que la capa interna dará lugar a la capa neural de la misma. Cada una de las copas ópticas formadas permanecerá conectada al cerebro mediante un tallo que será el futuro nervio óptico, el cuál recogerá los axones de las células ganglionares que forman parte de la capa neural o interna de la retina. A nivel ventral, de toda esta estructura, surge otra invaginación denominada fisura óptica que envuelve un vaso sanguíneo llamado arteria hialoidea que acabará convirtiéndose en la arteria central de la retina<sup>166</sup>.

A nivel macroscópico la retina es una capa delgada en contacto a nivel externo con la coroides y a nivel interno con el humor vítreo. Desde un punto de vista anatómico podemos distinguir una retina periférica y una retina central. La retina central es el lugar donde se produce principalmente el proceso de fotorrecepción.

Las diferentes estructuras que podemos distinguir a nivel macroscópico en la retina son:

- *Papila del nervio óptico.* Constituye la parte más anterior del nervio óptico y es el punto donde el mismo atraviesa la esclerótica y la coroides después de salir de la retina. En este punto convergen los axones de las células ganglionares de la retina para recoger la información recibida en las células fotorreceptoras de la retina. En el nervio óptico no existen como tales células fotorreceptoras por lo que, a esta zona, que genera una zona deficitaria en el campo visual, también se le denomina punto ciego. La papila del nervio óptico, también denominada disco óptico por su forma circular, tiene unas dimensiones aproximadas de 2 x 2 mm, y se localiza en la porción nasal del tejido retiniano.
- *Mácula.* Se trata de la región retiniana localizada inmediatamente lateral hacia temporal a la papila del nervio óptico y por dentro de las arcadas vasculares temporales. Constituye la zona de máxima visión de la retina. Sus dimensiones son entre 5-6 mm de diámetro y

ocupa alrededor de los 20° centrales del campo visual. Su nombre completo es "mácula lútea" o "mancha amarilla" y es debido a que contiene una concentración de pigmentos carotenoides xantófilos (luteína y zeaxantina) muy superior a la retina periférica. En el centro de la mácula se localiza una depresión denominada fovea, constituida a su vez por un centro denominado foveola, que está compuesta únicamente por conos y es la zona más delgada de la retina. Por último, en el interior de la foveola podemos encontrar una pequeña depresión denominada umbo y que corresponde con el reflejo luminoso foveolar que observamos en la exploración del fondo de ojo.

- *Arcadas vasculares.* Las arcadas vasculares están constituidas por las arterias y venas procedentes de la arteria central de la retina y vena central de la retina. A nivel macroscópico en el fondo de ojo, y emergiendo a través del nervio óptico, podemos distinguir 2 arcadas temporales, superior e inferior, y 2 arcadas nasales, inferior y superior, cada una de ellas con un vaso arterial y un vaso venoso.

A nivel microscópico podemos distinguir 10 capas de células que constituyen la retina<sup>167</sup>. A continuación, se muestran dichas capas desde la región más externa a la más interna de la retina:

- *Epitelio pigmentario de la retina.* Monocapa de células de forma hexagonal. Cada célula consta de una parte basal externa no pigmentada y una porción apical pigmentada con melanosomas. La parte basal está en contacto con la membrana de Bruch, que la separa de la coroides, mientras que la parte más apical contiene unas vellosidades que se extienden entre los segmentos externos de los fotorreceptores.
- *Capa de fotorreceptores.* Está constituida por los bastones y los conos. Estructuralmente podemos distinguir en estas células una parte externa, denominada segmentos externos, estructuras discoides con pigmento sensible a la luz y necesarios para la fototransducción, y una parte interna, denominada segmentos internos, que sirven de almacenaje de mitocondrias.
- *Membrana limitante externa.* Se encarga de establecer uniones de fijación entre los fotorreceptores y las células de Müller.
- *Capa nuclear externa.* Capa constituida por los núcleos de los fotorreceptores.
- *Capa plexiforme externa.* Capa de unión entre los fotorreceptores y las células bipolares.
- *Capa nuclear interna.* Está constituida por los cuerpos de las células horizontales, amacrinas, bipolares y células de Müller.
- *Capa plexiforme interna.* Capa donde se produce la sinapsis de las células bipolares con las células ganglionares.
- *Capa de células ganglionares.* Está constituida por los núcleos de las células ganglionares.

- *Capa de fibras nerviosas de la retina.* Constituida por los axones procedentes de las células ganglionares y que formarán el nervio óptico.
- *Membrana limitante interna.* Constituye el límite entre la retina y el humor vítreo.

Por último, hay que destacar que las estructuras retinianas están irrigadas fundamentalmente por dos sistemas vasculares: arteria central de la retina y coroides. Por un lado, el sistema procedente de la arteria central de la retina irriga las capas más internas de la misma y surge como ramificación principal de la arteria oftálmica, rama a su vez de la arteria carótida interna. Por otro lado, los segmentos externos de la retina reciben irrigación de la lámina capilar de la coroides, también denominada como coriocapilar. El sistema de drenaje vascular de la retina está constituido por la vena central de la retina y sus correspondientes ramas que viajan de forma paralela al sistema de la arteria central de la retina<sup>168</sup>.

### 1.3.2 Funciones de la retina

La principal función de la retina consiste en recibir las imágenes proyectadas en la misma y posteriormente transformarlas en impulsos nerviosos capaces de transmitirse al cerebro mediante el nervio óptico. Una vez llegada al cerebro, la información será procesada en las diferentes regiones corticales encargadas de esta función<sup>169</sup>.

Los fotorreceptores son los encargados de realizar el proceso de fototransducción, es decir, de generar impulsos nerviosos después de ser estimulados por la luz. Como se ha comentado con anterioridad los fotorreceptores de la retina humana pueden ser de dos tipos: conos y bastones. Los conos son los responsables de la visión cromática con luz de alta intensidad y por tanto de la visión diurna o en condiciones fotópicas, mientras que los bastones son los encargados de la visión monocromática con luz de baja intensidad (visión nocturna o en condiciones escotópicas). En la fóvea solo encontramos conos mientras que en el resto de la retina encontramos tanto bastones como conos. No obstante, en la región periférica de la retina el número de bastones es considerablemente mayor al número de conos. ´

Una vez que los fotorreceptores, mediante diversos mecanismos fotoquímicos, transforman el estímulo luminoso en impulso nervioso, la información se transmite hacia las células bipolares y estas a las células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico, el cuál transmite la información hacia los centros corticales de la visión<sup>170</sup>.

Además de los fotorreceptores, las células del EPR también tienen importantes funciones y podría decirse que son las encargadas de mantener en condiciones óptimas tanto la estructura como la función de la retina, debido a su estrecho contacto con los fotorreceptores por un lado y la coroides

por otro. Como ya se ha comentado, el EPR está constituido por una monocapa de células ricas en melanina. Estas células, en contacto con los fotorreceptores, son las encargadas de la degradación mediante fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores desgastados, permitiendo así su correcto recambio. Además, las propias células y sus complejos de unión constituyen la barrera hematorretiniana externa, capaz de evitar que se transvase fluido desde la coriocalilar hacia el espacio retiniano bombeando de forma activa iones y agua hacia fuera de dicho espacio. Entre otras funciones también destaca la absorción de la luz dispersada gracias al pigmento denso contenido en el interior de dichas células y mantener activo el metabolismo de la vitamina A, clave en el ciclo visual. Además, para el correcto funcionamiento del EPR es importante también otra estructura que se encuentra inmediatamente posterior al mismo, y que separa a este de la coriocalilar. Se trata de la membrana de Bruch, y colabora con el EPR en transportar los elementos de desecho fuera de la retina<sup>171,172</sup>.

### 1.3.3 Exploración estructural y funcional de la retina

Desde un punto de vista oftalmológico la exploración de la retina puede dividirse en pruebas estructurales y pruebas funcionales.

Las pruebas estructurales permiten conocer, desde un punto de vista anatómico, el estado de las diferentes estructuras que componen la retina. De esta manera es posible estudiar la microestructura de las capas externas de la retina (como el EPR), la microestructura de los vasos intrarretinianos o la estructura de las capas que configuran la primera neurona de la vía visual (células ganglionares y capa de células nerviosas de la retina). A continuación, se detallan las características de estas pruebas de imagen oftalmológicas:

- **Retinografía.** También se conoce como fotografía de fondo de ojo, y es una prueba ampliamente utilizada en el campo de la oftalmología. La retinografía es una prueba utilizada de forma rutinaria en la práctica oftalmológica actual debido a su bajo coste y alta efectividad. Su uso se ha popularizado y extendido para el cribado de la retinopatía diabética<sup>173</sup>.

La retinografía estándar permite obtener una imagen de los 30-50° centrales que incluyen la región macular y el nervio óptico. Además, la fusión de forma manual o automatizada de 7 retinografías de 30° puede crear imágenes que alcancen los 75°, popularizado este método con el protocolo de 7 retinografías ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) para la clasificación de la retinopatía diabética<sup>174</sup>.

En el momento actual existen retinógrafos que permiten capturar en una sola imagen más de 100° (retinografía de campo amplio) y más de 200° (retinografía de campo ultra-amplio), las cuales permiten conocer también el estado de la retina periférica llegando a la

visualización de aproximadamente el 80 % de la superficie retiniana. Este hecho ha permitido conocer la periferia de muchas enfermedades retinianas que se pensaban en un primer momento que solo tenían afectación macular o de la región más central retiniana<sup>175,176</sup>.

- *Tomografía de coherencia óptica (OCT)*. La OCT es una prueba estructural de la retina de características no invasivas y que se ha comparado con biopsias retinianas *in vivo*, ya que obtiene imágenes de la retina que pueden ser equiparadas con cortes histológicos de la misma. Se basa en los principios de interferometría óptica de baja coherencia. Mediante la proyección de luz infrarroja por medio de un diodo superluminiscente pueden obtenerse imágenes de la interfase vitreo-retiniana, de la retina e incluso de la coroides y esclera. Estas imágenes obtenidas pueden ser axiales (A-Scan) o transversales (B-Scan), existiendo también la posibilidad de realizar de forma automatizada reconstrucciones tridimensionales. La OCT fue desarrollada por David Huang en 1991 y desde su comercialización en 1996 se ha mejorado en los diferentes modelos la adquisición y calidad de la imagen obtenida<sup>177,178</sup>.

La primera tecnología desarrollada fueron los OCT de dominio temporal (TD-OCT), los cuales tenían la capacidad de realizar 400 escaneos. Estos fueron superados posteriormente por los OCT de dominio espectral (SD-OCT), llegando hasta los 40000 escaneos y una adquisición más rápida de las imágenes. En el momento actual los OCT de fuente de barrido (Swept-source OCT), debido a su longitud de onda de 1050 nm, permiten evaluar con mayor exactitud estructuras más profundas, como la coroides<sup>179,180</sup>. No obstante, los dispositivos SD-OCT pueden utilizar también una tecnología denominada *Enhanced Deep Imaging (EDI)*, capaz de mejorar la visualización de las estructuras profundas debido a una mejor penetración del haz de luz<sup>181</sup>.

La OCT posibilita la obtención de datos cualitativos de diferentes enfermedades retinianas, pero además ofrece la posibilidad de obtener parámetros cuantitativos, como los espesores o volúmenes retinianos, permitiendo establecer criterios objetivos en el diagnóstico y seguimiento de las diferentes patologías.

La interpretación cualitativa de las imágenes obtenidas mediante OCT permite diferenciar las distintas capas de la retina mediante la reflectividad de estas, siendo algunas de ellas hiperreflectivas (como la capa de fibras nerviosas de la retina o el EPR) y otras hiporreflectivas (como la capa de células ganglionares de la retina y las capas nuclear interna y nuclear externa). De la misma forma, los diferentes hallazgos patológicos también pueden ser hiperreflectivos (como las membranas epirretinianas) o hiporreflectivos (como el edema macular)<sup>182</sup>.

Los OCT actuales no solo son capaces de proporcionar información sobre el estado anatómico y estructural de las diferentes capas de la retina, sino que también permiten cuantificar, en relación con diferentes bases normativas, la capa de fibras nerviosas de la retina a

nivel macular, así como la capa de células ganglionares<sup>183</sup>. Este hecho ha generado grandes avances en el campo de la neuroftalmología y también en el ámbito de las patologías retinianas con afectación de la retina neurosensorial<sup>184</sup>.

Desde el punto de vista de la investigación, pero sin desarrollo en la práctica oftalmológica actual, existen otras nuevas tecnologías de adquisición de imágenes mediante OCT. Éstas son la *polarization sensitive OCT* (PS-OCT) y la *photothermal OCT* (PT-OCT). La PS-OCT permite conocer el estado de polarización del tejido retiniano estudiado permitiendo conocer características de la ultraestructura de la muestra<sup>185</sup>. Por otro lado, la PT-OCT permite obtener imágenes de los efectos de la absorción de fotones en la retina después de que esta sea estimulada con calor. La tecnología PT-OCT es considerada como OCT de tipo molecular y en cierta manera proporcionada información no solo estructural sino también de tipo funcional de la retina<sup>186</sup>.

- *Angiografía fluoresceínica (AGF)*. Se trata de una prueba que permite conocer el estado o la integridad de las barreras hematorretinianas, mediante la inyección intravenosa de fluoresceína sódica y la adquisición posterior de imágenes de la retina tras el paso de esta por la circulación retiniana. A diferencia de la OCT, que es una prueba no invasiva y estática, la AGF es una prueba invasiva y dinámica, por lo que requiere una correcta indicación para poder realizarla. El fundamento de esta consiste en fotografiar seriadamente la fluorescencia que el contraste produce a través de su paso por la circulación de la retina. Antes del desarrollo de la OCT, la AGF era la única prueba disponible para conocer la estructura de la retina. Actualmente es una prueba complementaria que añade información en el diagnóstico o permite confirmar el mismo, pero no se realiza de forma rutinaria.

Mediante la adquisición de imágenes en las diferentes fases de la circulación de la fluoresceína (fase prearterial o coroidea, fase arterial, fase arteriovenosa, fase venosa y fase tardía) podemos estudiar la integridad de los vasos retinianos, así como indirectamente conocer el estado de las estructuras retinianas al analizar las diferentes causas de hiper o hipofluorescencia<sup>187</sup>.

- *Imagen multicolor*. Se trata de una técnica desarrollada de forma paralela al OCT y que en ocasiones está incorporada en estos dispositivos. Su fundamento se basa en la obtención de imágenes *en face* después de estimular el tejido retiniano con tres longitudes de onda diferentes: azul (488 nm), verde (518 nm) e infrarrojo (815 nm). Las tres longitudes de onda penetran en los diferentes tejidos retinianos y coroides a diferentes profundidades, mostrando por tanto información estructural a diferentes niveles de profundidad. La luz azul permitirá analizar las estructuras más superficiales como la interfase vitreo-retiniana y las capas internas de la retina, la luz verde analiza las capas más externas de esta mientras que la luz infrarrojo permite analizar estructuras profundas cercanas a la coroides<sup>188</sup>.



- *Imagen de reflectancia de infrarrojo cercano (Near-Infrared Reflectance)*. Esta técnica, al igual que la anterior, suele estar incorporada a la tecnología OCT y también es una prueba estructural, no invasiva y rápida de realizar. Permite la visualización *en face* de las estructuras y alteraciones subretinianas localizadas a nivel de capa de fotorreceptores, EPR y coroides. Se basa en la excitación de los tejidos mediante una longitud de onda de excitación larga<sup>189</sup>.
- *Angiografía por tomografía de coherencia óptica (A-OCT)*. Se trata de una prueba de imagen que nos permite de una forma no invasiva conocer el estado de la microvasculatura retiniana. Se basa en el análisis de los movimientos generados por el flujo de hematíes en el interior de los vasos retinianos mediante el principio de retrodispersión de la luz según el movimiento intrínseco del tejido. A diferencia de la AGF no es una técnica dinámica, pero no necesita contraste (no es invasiva) y, por tanto, su realización es más sencilla y rápida. Permite conocer por tanto la estructura de la microcirculación retiniana y coroidea sin poder estudiar los fenómenos de difusión o tinción<sup>190</sup>.

La A-OCT permite conocer mediante imágenes *en face* los diferentes plexos retinianos y coroides: plexo capilar superficial, plexo capilar intermedio, plexo capilar profunda, zona o capa avascular y coriocapilar. Además, nos permite conocer de forma superpuesta a las imágenes de OCT estructural la señal de flujo que se produce en aquellas estructuras que estén vascularizadas.

La información proporcionada por la A-OCT puede ser subjetiva (imágenes de los diferentes plexos) pero también permite cuantificar de forma objetiva diferentes parámetros como la medición de la zona avascular foveal (ZAF) o las densidades vasculares (DV) de los diferentes plexos.<sup>191,192</sup>

Por otro lado, las pruebas funcionales, permiten conocer el estado, desde un punto de vista de la función, de diferentes estructuras de la retina o al menos, determinarlo de forma indirecta. Entre estas pruebas encontramos pruebas de imagen oftalmológicas, así como pruebas electrofisiológicas del ámbito de la neurofisiología clínica. A continuación, se detallan las características de todas ellas:

- *Autofluorescencia de fondo (AFF)*. Es una prueba no invasiva y reproducible que permite conocer la estructura y también la función del EPR. Puede ser considerada una prueba estructural pero que también aporta información funcional. Se basa en la autofluorescencia emitida por ciertas estructuras retinianas después de ser estimuladas por energía de excitación. De esta manera se estudia la fluorescencia retiniana generada por diferentes fluoróforos retinianos después de ser excitados por una fuente de laser.

Existen dos tipos de mediciones de la autofluorescencia retiniana. Por un lado, la autofluorescencia de onda corta, que es capaz de estimular fundamentalmente la lipofuscina, y por

otro lado la autofluorescencia de onda larga cercana al infrarrojo (también conocida como *near-infrared autofluorescence*), capaz de estimular la melanina.

La mayoría de los dispositivos comercializados y utilizados más ampliamente en la práctica diaria utilizan la autofluorescencia de onda corta, por lo que estudian la distribución de la lipofuscina en el fondo de ojo. La autofluorescencia permite por tanto estudiar *in vivo* la acumulación de lipofuscina en el EPR, procedente de los productos de degradación del metabolismo de los fotorreceptores, mostrando señales hiper o hipoautofluorescentes en función del estado del EPR o de la acumulación de la lipofuscina en este<sup>193,194</sup>.

- *Campo visual (CV)*. El estudio del campo visual mediante campimetría, también conocida como perimetría, permite conocer las alteraciones funcionales que determinados defectos retinianos provocan en el campo de la visión. Se trata de una prueba más extendida en el estudio funcional del glaucoma y otras enfermedades del nervio óptico. Se basa en la medición de la sensibilidad retiniana a la luz mediante diferentes intensidades que el paciente será capaz o no de percibir y posteriormente se plasmarán en una representación gráfica. Para el estudio de la patología macular se utiliza el programa 10-2 que permite analizar los 10 grados centrales de la retina. En cambio, para el estudio de la patología glaucomatosa se utiliza general el programa 24-2<sup>195</sup>.
- *Microperimetría*. Se trata de una prueba capaz de medir la sensibilidad de la retina en la zona macular y correlacionar después estos hallazgos con los datos estructurales y anatómicos. El fundamento de funcionamiento es similar al de la perimetría convencional, al determinar la sensibilidad a la luz del paciente mediante la localización de estímulos de intensidad mínima que este es capaz de reconocer tras la estimulación de diferentes puntos retinianos. Las ventajas respecto a la perimetría convencional es su correlación directa con la estructura y morfología ocular y la detección de mínimos cambios en el campo visual central, detectando incluso escotomas menores a 5°<sup>196</sup>.
- *Pruebas electrofisiológicas: Electrorretinograma (ERG) y electroculograma (EOG)*.

Además de las pruebas de oftalmológicas anteriormente mostradas para el estudio funcional de la retina, existen pruebas del ámbito de la neurofisiológica que también permiten conocer el estado funcional de la retina. La interpretación de los resultados de estas pruebas se hace acorde con los estándares marcados por la *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV)<sup>197</sup>.

El ERG es una prueba que permite conocer el registro de la actividad eléctrica de la retina ante un estímulo luminoso. Existen tres tipos de ERG principalmente: ERG-ganzfeld o campo completo, ERG-pattern y ERG-multifocal (ERG-mf). El ERG-ganzfeld o campo completo

registra la actividad eléctrica de toda la retina, y, por tanto, es útil en el diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de la retina. El ERG-pattern representa el potencial retiniano generado en las células ganglionares y por tanto su uso está más limitado para la patología que afecte a las capas más internas de la retina o patología glaucomatosa. Por último, el ERG-mf permite conocer el estado funcional de los 30-50° centrales de la retina, por lo que es muy útil para el diagnóstico de patologías estrictamente maculares<sup>198</sup>. El estímulo es presentado en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos. Además de obtener las amplitudes y latencias de las ondas de respuesta de la retina, se obtiene la densidad retiniana en cada hexágono. Los resultados pueden ser expresados como un mapa de ondas, un mapa de anillos alrededor de la fóvea o una figura tridimensional.

Por su parte, el EOG, permite conocer el estado funcional del EPR. Se basa en el potencial eléctrico de reposo que existe entre la córnea positiva y la retina, negativa. De esta forma se genera un dipolo eléctrico entre la córnea y la retina, teniendo en cuenta que esta tiene un potencial eléctrico en reposo negativo respecto a la primera. La técnica permite medir las variaciones eléctricas en forma de potencial que se producen al realizar el paciente movimientos oculares sacádicos en condiciones fotópicas y escotópicas. Tras realizar la prueba se calcula el índice de Arden, calculado como la proporción de amplitud en condiciones fotópicas y en condiciones escotópicas. Este índice es considerado diagnóstico cuando es menor a 1.5 en la enfermedad viteliforme de Best<sup>199</sup>.

### 1.3.4 Anatomía de la coroides

La coroides constituye una de las partes de la capa vascular del globo ocular (úvea) junto con otras dos estructuras, el cuerpo ciliar y el iris. Se trata de una estructura eminentemente vascular y pigmentada con melanina, localizada entre la esclera y la retina<sup>200</sup>.

Desde el punto de vista histológico la coroides tiene un color rojizo debido a su rica vascularización. Se considera que la coroides tiene la mayor tasa de flujo sanguíneo por unidad de peso de todo el organismo<sup>201</sup>. El grosor medio en humanos es de 200 micras y podemos distinguir tres capas desde el punto de vista estructural, que desde la parte más interna a la más externa son<sup>202</sup>:

- *Coriocapilar*. Se trata de la parte más interna y en contacto con la retina. Está constituida por una red de vasos pequeños fenestrados y adyacentes a la membrana de Bruch.
- *Estroma corioideo*. Constituye la parte central de la coroides. Además de los vasos sanguíneos contiene inervación que es capaz de regular el funcionamiento de esta. A su vez podemos distinguir dos estructuras en el interior del estroma corioideo. La capa de Sattler,

situada más internamente y con vasos de tamaño mediano, y la capa de Haller, situada más externamente y constituida por vasos de gran tamaño. El grosor coroideo (GC), a expensas fundamentalmente de los vasos del estroma, es mayor en la región del polo posterior, debido a las altas demandas de oxígeno y nutrientes de la zona macular y menor hacia la periferia y parte anterior.

- *Supracoroides o lámina fusca*. Se trata de una capa de tejido conjuntivo capaz de separar los vasos coroideos de la esclerótica.

Toda la vasculatura coroidea está sostenida sobre una red de fibroblastos intercalada con células musculares lisas no vasculares. Los vasos arteriales de la coroides se originan en la arteria oftálmica a través de las arterias ciliares posteriores largas y cortas. El drenaje venoso se realiza a través de las venas vorticosas. El sistema de drenaje linfático coroideo no se conoce con exactitud en la actualidad<sup>202</sup>.

La coroides presenta una rica inervación con fibras simpáticas originadas en el ganglio cervical superior, así como fibras parasimpáticas originadas en el ganglio pterigopalatino. También contiene fibras eferentes sensoriales dirigidas hacia el ganglio del trigémino<sup>202</sup>.

### 1.3.5 Funciones de la coroides

La coroides clásicamente tiene atribuidas las siguientes funciones<sup>203</sup>:

- Suministro oxígeno y nutrientes a la retina externa.
- Termorregulación de la retina.
- Absorción de la luz dispersada por medio de la melanina.
- Regulación de la presión intraocular.

La coroides, desde un punto de vista fisiológico, es considerada dinámica. Debido a su rica vascularización existen diferentes factores intrínsecos y extrínsecos que puedan afectar a su morfología y funcionamiento. Diferentes situaciones fisiológicas como el ejercicio físico<sup>204</sup>, las diferentes horas del día<sup>205</sup> o sustancias como la cafeína<sup>206</sup> han mostrado provocar cambios en la coroides. Además, diferentes enfermedades sistémicas como la diabetes<sup>207</sup> o puramente oculares como la miopía<sup>208</sup> han mostrado estar relacionadas con esta estructura ocular. Todo esto, sumado al desarrollo de nuevas técnicas de exploración estructural de la coroides en humanos, ha hecho reformular las funciones clásicas atribuidas a este tejido vascular y considerar que potencialmente puede influir y estar siendo influenciada por multitud de situaciones o enfermedades, y por tanto tener otras muchas funciones aún por descubrir<sup>209</sup>.

En relación con las enfermedades autoinmunes sistémicas diferentes estudios han mostrado relaciones entre estas y la coroides. Estas asociaciones estarían justificadas por la afectación del sistema vascular que se produce en estas enfermedades y que podría, en última instancia, provocar cambios a nivel coroideo<sup>210</sup>. No obstante, no se han encontrado resultados uniformes para todas las enfermedades autoinmunes sistémicas con compromiso vascular. Así, por ejemplo, se ha encontrado un GC disminuido en pacientes con artritis reumatoide en comparación con un grupo control sano<sup>211</sup>, al igual que ocurre en pacientes con esclerosis sistémica<sup>212</sup>. En el caso de pacientes con LES, los resultados son contradictorios y algunos estudios han encontrado un GC disminuido respecto a un grupo de controles sanos<sup>213,214</sup>, mientras que otros muestran un GC aumentado<sup>215,216</sup>.

Pero no solamente las enfermedades autoinmunes sistémicas parecen provocar cambios a nivel coroideo, sino también su tratamiento. De esta forma se ha estudiado la posible influencia de la HCQ a nivel del tejido coroideo. En primer lugar, se encontraron alteraciones a nivel coriocapilar en pacientes con LES o artritis reumatoide y con retinopatía por HCQ establecida<sup>136</sup>. Estudios posteriores han podido comprobar que no solo estos pacientes podían tener alteraciones a nivel coriocapilar, sino que el GC estaba disminuido<sup>135</sup>. Los últimos estudios abogan por un efecto de la HCQ en la coroides incluso en pacientes sin retinotoxicidad establecida, pero los resultados son contradictorios por el momento<sup>217,218</sup>.

Desde el punto de vista estrictamente ocular en los últimos años la coroides también ha tomado protagonismo<sup>209</sup>. De esta manera han surgido conceptos como el de enfermedades del espectro paquicoroideo<sup>219</sup>, definidas como un grupo de enfermedades caracterizadas por un grosor coroideo aumentado, la existencia de paquivasos e hiperpermeabilidad vascular corioidea, como son la coriorretinopatía serosa central, la epitelopatía pigmentaria paquicoroidea, la excavación focal corioidea, la neovascularopatía paquicoroidea, la vascularopatía corioidea polipoidea o el síndrome paquicoroideo peripapilar. Pero, además del surgimiento de estas enfermedades puramente corioideas, muchos autores han postulado el importante papel que tiene esta estructura ocular en enfermedades que eran consideradas hasta el momento puramente retinianas, como la DMAE, en la que subyace a nivel fisiopatológico un proceso de isquemia corioidea<sup>220</sup>, o la miopía en la que se han encontrado alteraciones corioideas asociadas al desarrollo de patología retiniana en miopía alta e incluso su propuesta como biomarcador de progresión de crecimiento ocular que podría utilizarse en el seguimiento de pacientes miopes<sup>221</sup>.

### 1.3.6 Exploración estructural de la coroides

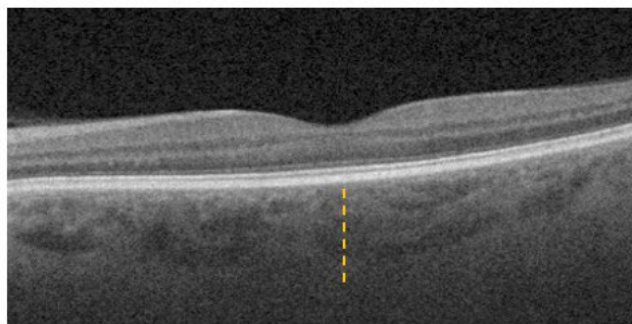
A diferencia de lo que ocurre con la retina, que puede ser estudiada desde un punto de vista tanto estructural como funcional, la coroides ha sido analizada hasta el momento con técnicas estructurales.

- *OCT*. Como se ha comentado con anterioridad el desarrollo de la tecnología OCT ha permitido que tanto el OCT de fuente de barrido (*Swept-source OCT*), como los dispositivos SD-OCT con EDI permitan analizar las diferentes estructuras coroides con facilidad<sup>181</sup>.

Existen diferentes parámetros que permiten, bien sea de forma automatizada en algunos dispositivos o de forma manual con la edición de imágenes obtenidas por OCT, analizar la estructura corioidea. Estos parámetros son: el grosor corioideo (CT, *choroidal thickness*), el área corioidea total, el área luminal y área estromal y el índice corioideo vascular (CVI, *choroidal vascular index*)<sup>222,223</sup>.

El GC consiste en la distancia existente entre la región más interna de la coroides (límite interno retiniano) y la región más externa de la misma (límite externo escleral) en un punto determinado (**figura 16**). Este puede calcularse de forma manual o de forma automatizada por algunos dispositivos OCT, como por ejemplo el DRI OCT Triton (Topcon®).

El resto de los parámetros necesitan de un procesamiento de las imágenes para su cálculo. Mediante la estimación de la reflectividad media en las áreas donde se localizan los vasos según la imagen estructural de OCT, la imagen es procesada para realizar una binarización de esta. Después, con la imagen binarizada se calculan las áreas total, luminal (correspondiente al área ocupada por los vasos en el total de la imagen) y estromal (correspondiente con el espacio restante al área luminal). El CVI es calculado como la relación entre las áreas corioidea luminal y total<sup>223</sup>.



**Figura 16.** Medición de GC en OCT.

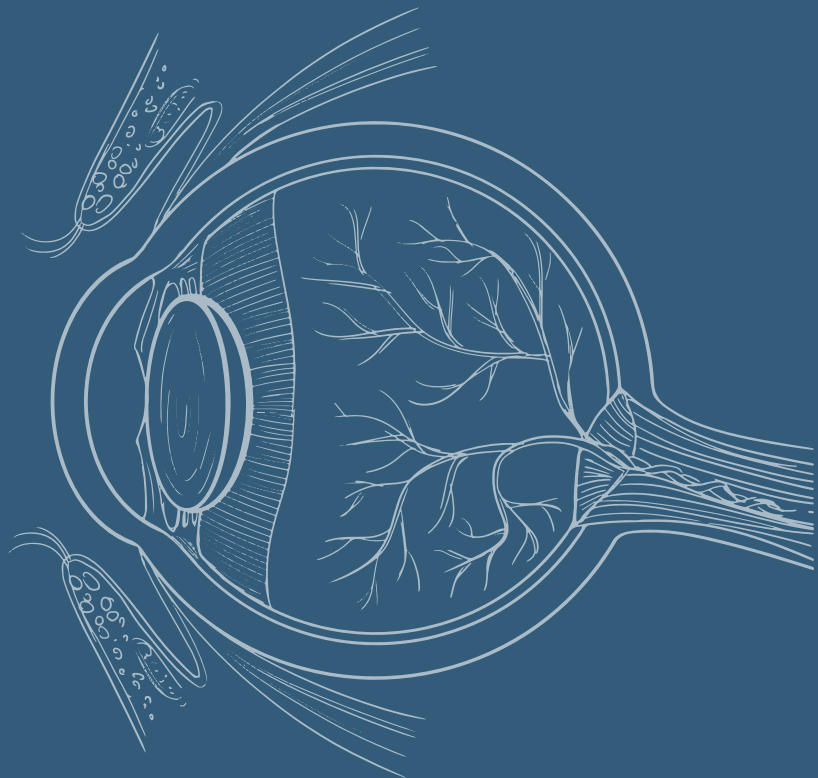
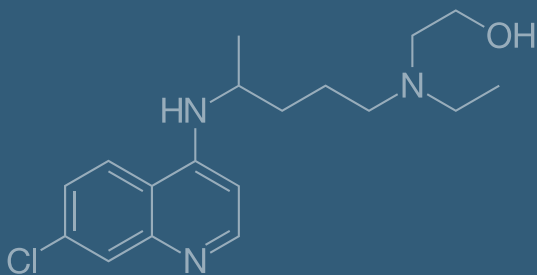
- *Angiografía con verde de indocianina (AVI).* De forma similar a lo que ocurre con la AGF, la AVI es una técnica dinámica e invasiva que permite en este caso conocer el estado de la coroides. Mediante la inyección intravenosa de verde de indocianina y la adquisición posterior de imágenes de fondo de ojo, podemos analizar las estructuras coroideas con facilidad. Esto es posible gracias, fundamentalmente, a que la mayor parte del verde de indocianina se une a proteínas plasmáticas, lo que hace que quede el colorante retenido dentro de los vasos coroideos debido a la imposibilidad de la coriocapilar de permitir el paso de moléculas proteicas grandes a través de sus fenestraciones. Además, la luz casi infrarroja utilizada en el AVI es capaz de penetrar los pigmentos oculares como la melanina del EPR. Así como en la AGF se analiza la hiper o hipoafluorescencia generada en la circulación retiniana, en la AVI se analiza la hiper o hipocianescencia de manera dinámica, así como la difusión del verde indocianina. En los últimos años el desarrollo de la tecnología de campo amplio aplicada a la AVI ha permitido conocer con mayor exactitud la anatomía coroidea<sup>224</sup>.
- *A-OCT.* Como se ha comentado con anterioridad, la A-OCT permite conocer la microvasculatura retiniana y coroidea, permitiendo conocer en imágenes *en face* la estructura de los plexos vasculares retinianos, así como de la coriocapilar en la coroides<sup>225</sup>.
- *Imagen multicolor e imagen de reflectancia de infrarrojo cercano.* Como se ha comentado en el apartado anterior, estas técnicas, debido a la longitud de onda que utilizan, pueden penetrar hasta estructuras cercanas a la coroides y por tanto analizar las diferentes anomalías que pueden desarrollarse a este nivel<sup>188,189</sup>.
- *Técnicas de ultrasonido para valoración de la coroides y el flujo coroideo.* La ecografía ocular estándar permite reconocer las estructuras retinianas y potencialmente las estructuras coroideas. No obstante, mayor interés ha suscitado recientemente la posibilidad de medir el flujo coroideo con técnicas de ultrasonido. La caracterización del flujo coroideo mediante técnicas de ecografía supone un reto debido a la baja resolución de la imagen ecográfica para analizar la coroides en comparación con la OCT. No obstante, se han descrito métodos de ecografía Doppler mediante onda plana que permiten analizar el flujo coroideo y por tanto arrojar información dinámica sobre la estructura coroidea<sup>226</sup>.







## 2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA





## 2 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La HCQ es un fármaco antipalúdico de origen sintético con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, indicado especialmente en enfermedades de origen autoinmune como el LES. Diferentes estudios han demostrado que dicho fármaco puede provocar cambios en dos importantes estructuras oculares, como son la retina<sup>227</sup> y la coroides<sup>136</sup>, y que estos cambios pueden estar relacionados con su efecto adverso más grave, la retinotoxicidad<sup>135,228</sup>.

Por otro lado, el LES es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una afectación de carácter inflamatorio, crónica y multisistémica. Diferentes estudios han demostrado que la enfermedad puede provocar cambios tanto en a nivel retiniano<sup>34,229</sup> como corioideo<sup>53</sup> y que pueden estar relacionados con el carácter crónico e inflamatorio de la enfermedad<sup>210</sup>.

La retina y la coroides pueden ser estudiadas en el momento actual mediante técnicas no invasivas oftalmológicas. El desarrollo de nuevos OCT de fuente de barrido (OCT-SS) o los OCT de dominio espectral (OCT-SD) con tecnología EDI ha permitido ampliar el conocimiento de la anatomía corioidea mediante estudios no invasivos *in vivo*. El conocimiento de esta estructura íntimamente relacionada e interconectada con la retina puede ayudarnos a comprender enfermedades o afecciones que se creían puramente retinianas, pero en las que la coroides puede jugar también un papel importante<sup>230</sup>.

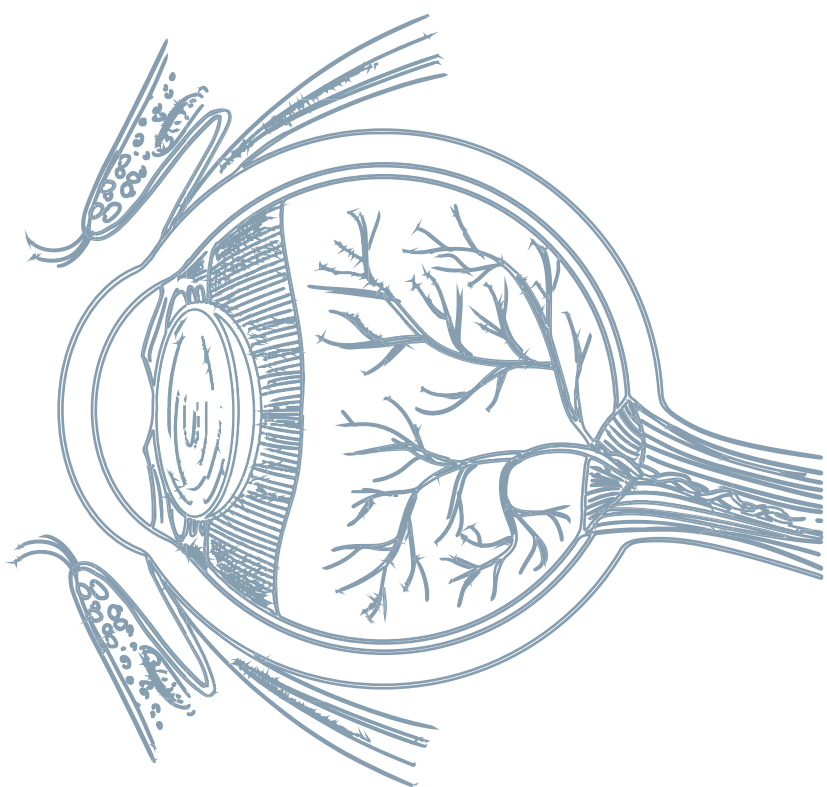
En esta tesis doctoral se pretende estudiar ambos factores (enfermedad y tratamiento) de forma conjunta para conocer la posible influencia de ambos en dos estructuras oculares: retina y coroides. Otros estudios habían puesto con anterioridad el foco de atención o bien en la enfermedad o bien en el tratamiento, sin tener en cuenta que ambos factores pueden influir de forma conjunta en ambas estructuras. El conocimiento de estos cambios provocados por ambos factores es fundamental por varias razones:

En primer lugar, puesto que las enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES son la principal indicación de la HCQ, es fundamental estudiar los cambios que ambos factores pueden inducir en

la retina y coroides de estos pacientes. Entender los cambios que produce la enfermedad sobre estas estructuras oculares permitiría optimizar los programas actuales de cribado de retinotoxicidad por HCQ, puesto que en ocasiones se encuentran alteraciones que podrían ser consecuencia de la enfermedad y que dificultan el diagnóstico de posibles alteraciones secundarias a la toxicidad propia del fármaco. Se espera que en los próximos años aumente el número de pacientes que estén en tratamiento con este fármaco debido al aumento de la esperanza de vida en enfermedades como el LES. Además, el nacimiento de nuevas indicaciones del fármaco<sup>231</sup>, como en el campo de la oncología, con dosis y duraciones de tratamiento diferentes a las utilizadas de forma convencional en el ámbito de las enfermedades autoinmunes, convierte en un desafío mayor los programas de cribado de retinotoxicidad. Por ello, estudiar las deficiencias de los programas de cribado de retinotoxicidad por HCQ para mejorar y optimizar los procesos se convierte en un reto que deberán afrontar los servicios de oftalmología con la búsqueda de nuevos biomarcadores de toxicidad por HCQ y la optimización de los métodos actuales de cribado.

En segundo lugar, el mejor conocimiento del comportamiento de la retina y coroides en pacientes en tratamiento con HCQ permitirá comprender mejor su posible efecto de acción en otros ámbitos, incluso como diana terapéutica en otras afecciones propiamente oftalmológicas como la DMAE<sup>98</sup>, uveítis<sup>99</sup>, retinosis pigmentosa<sup>102</sup> o su papel como terapia inmunomoduladora coadyuvante de la terapia génica subretiniana<sup>94</sup>. Además, un mayor conocimiento de sus mecanismos de acción puede permitir no solo valorar su papel terapéutico en estas afecciones sino diseñar diferentes opciones farmacológicas<sup>142</sup> con carácter preventivo más allá de los clásicos programas de cribado de la retinotoxicidad.

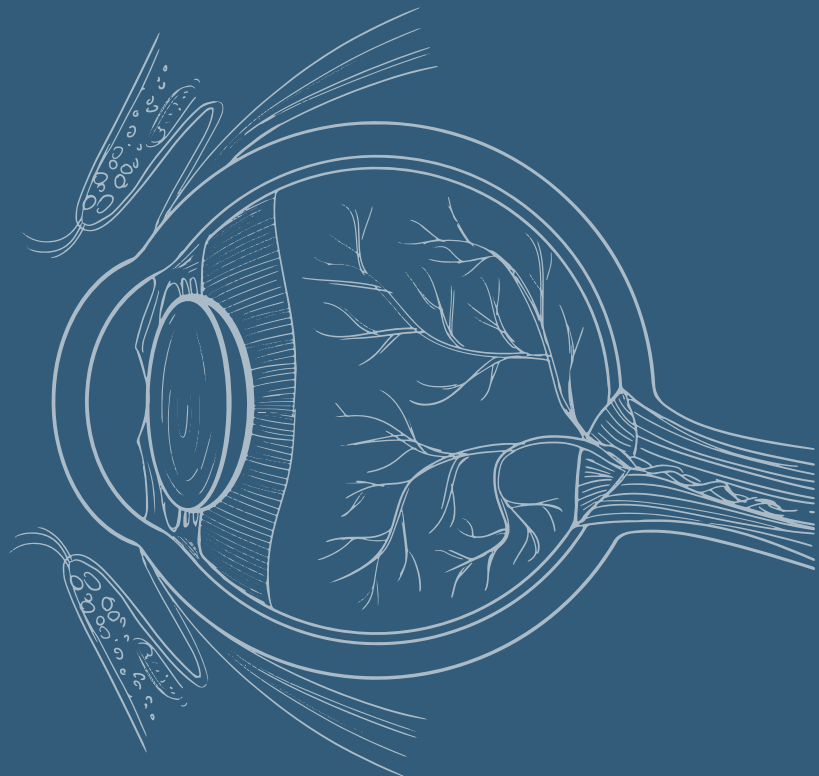
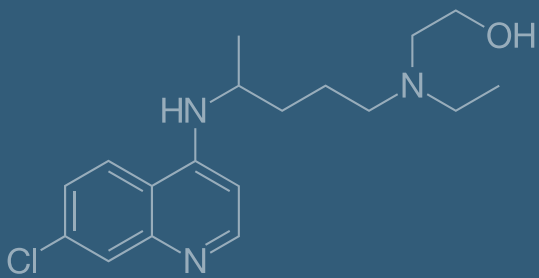
En definitiva, se propone la caracterización de la retina y coroides en pacientes con LES en tratamiento con HCQ con el fin de comprender las deficiencias y mejorar los sistemas de cribado de retinotoxicidad debido al aumento de pacientes que se beneficiarán del fármaco en los próximos años.







### 3. HIPÓTESIS







## 3 HIPÓTESIS

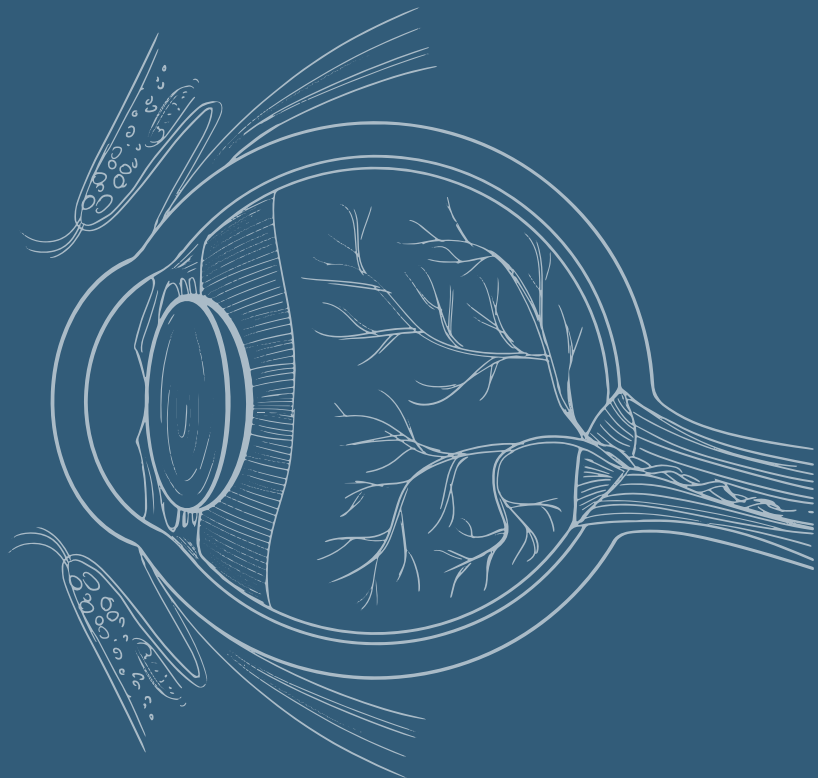
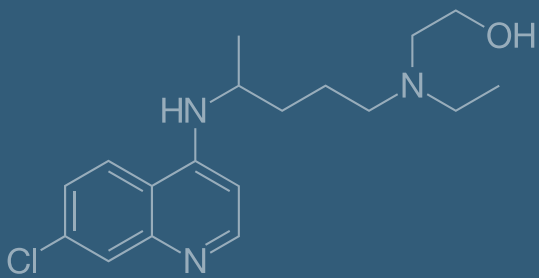
El LES, así como su principal tratamiento, la HCQ, provocan cambios a nivel retiniano y coroideo.

El conocimiento de estos cambios, así como su análisis puede permitir optimizar los sistemas de cribado de retinotoxicidad por HCQ en estos pacientes.





## 4. OBJETIVOS





## 4 OBJETIVOS

### GENERAL

Analizar las características de la retina y coroides de pacientes con LES en tratamiento con HCQ y su posible influencia en los cribados de retinotoxicidad.

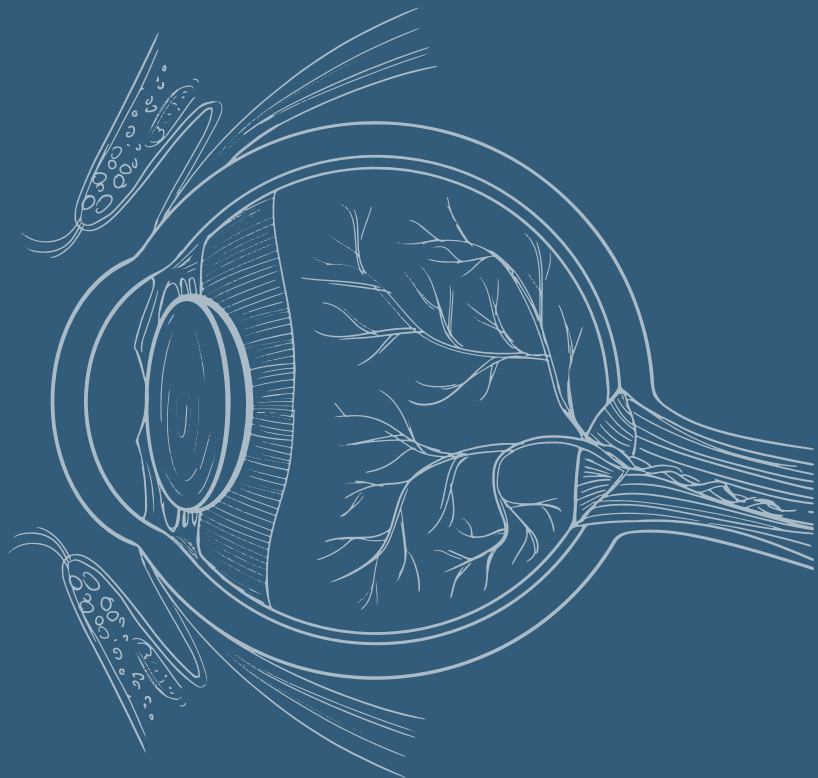
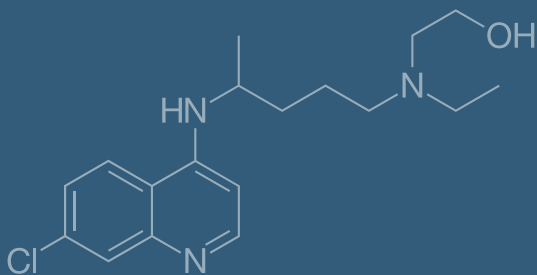
### ESPECÍFICOS

- Evaluar el grosor coroideo en pacientes con LES en tratamiento con HCQ y correlacionarlo con otros parámetros sistémicos asociados a la enfermedad.
- Evaluar la estructura retiniana en pacientes con LES en tratamiento con HCQ, en concreto, caracterizar hallazgos específicos retinianos como los depósitos similares a drusas en estos pacientes y correlacionarlos con otros parámetros sistémicos de la enfermedad.
- Evaluar la función retiniana mediante electrorretinograma multifocal (ERG-mf) en pacientes en tratamiento con HCQ.
- Analizar los resultados de un sistema de cribado telemático de retinotoxicidad en pacientes en tratamiento con HCQ.





## 5. MATERIAL Y MÉTODOS







## 5 MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

#### 5.1.1 Diseño del estudio

Para dar respuesta a la hipótesis y objetivos establecidos, se pusieron en marcha cuatro estudios transversales, dos de ellos de carácter comparativo, cuya metodología y resultados han sido divididos en cuatro proyectos, que dan respuesta a los cuatro objetivos específicos de la tesis (**figura 17**):

- Para el desarrollo del proyecto 1 se configuraron 2 grupos de pacientes con LES en función del tiempo de tratamiento (menos de 5 años y más de 5 años con HCQ) y los datos se enfrentaron a un grupo control de participantes sanos. Mediante OCT se caracterizó la coroides de los tres grupos estudiando la posible influencia de la enfermedad y del tratamiento en la misma.
- Para el desarrollo del proyecto 2 se configuraron 2 grupos de pacientes con LES en tratamiento con HCQ en función de la duración de la enfermedad y los datos se enfrentaron a un grupo control de participantes sanos. Mediante estudio de imagen multimodal se caracterizaron las alteraciones retinianas en los pacientes con LES en función del tiempo de evolución de la enfermedad.
- El proyecto 3 estudia la función retiniana comparando dos métodos de análisis de ERG-mf en una cohorte de pacientes con sospecha de retinotoxicidad por antipalúdicos en las pruebas del cribado.
- El proyecto 4 analiza los resultados de cribado telemático de retinotoxicidad en una muestra consecutiva de pacientes en tratamiento con HCQ o cloroquina.



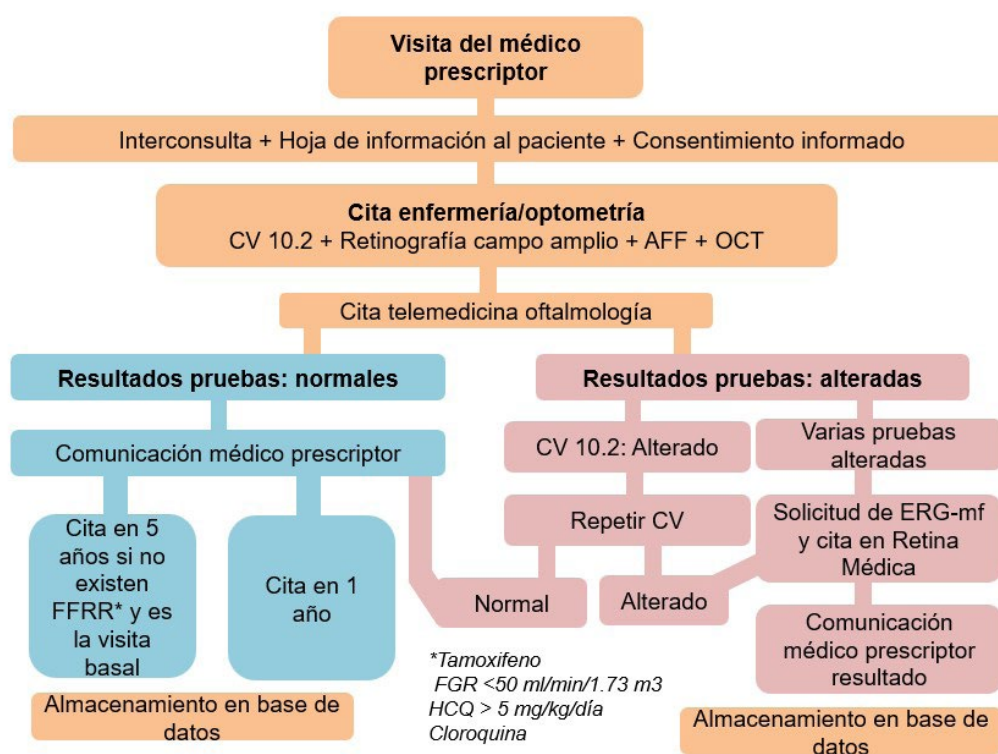
**Figura 17.** Esquema de proyectos de investigación.

El protocolo, la hoja de información al participante, así como el consentimiento informado de estos estudios han sido aprobados por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (**ANEXO 1 y 2**) y han sido diseñados siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Los datos recogidos se han seudonimizados para el estudio, de acuerdo con la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Se ha garantizado la existencia de una separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realizan la seudonimización y conservan la información que posibilita la reidentificación de los sujetos a los que pertenecen los datos, en los términos exigidos por la Disposición Adicional 17ª de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

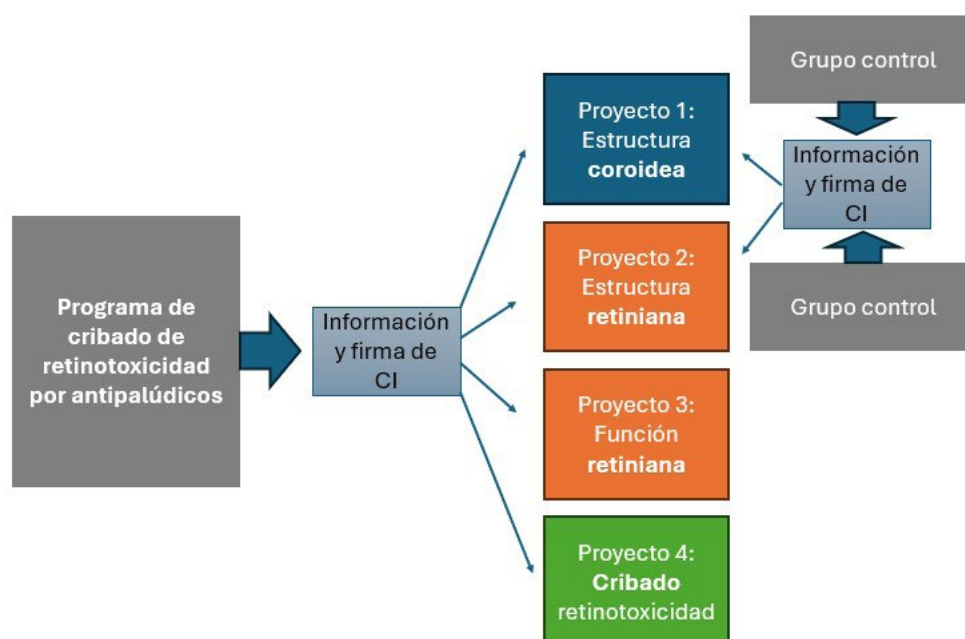
### 5.1.2 Selección de la muestra

Las cohortes de los cuatro proyectos desarrollados están conformadas por pacientes derivados al programa de cribado telemático de retinotoxicidad por antipalúdicos del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (**figura 18**) entre enero del año 2021 y marzo del año 2022 en el caso de los proyectos 1 y 2 y entre septiembre de 2020 y mayo de 2021 en el caso de los proyectos 3 y 4. La derivación interna de pacientes al programa de cribado de retinotoxicidad fue realizada por los servicios de medicina interna, reumatología y/o dermatología del mismo centro hospitalario. Tras su aceptación, previa información y firma del consentimiento, los pacientes fueron incorporados a las cohortes de estudio (**figura 19**).



**Figura 18.** Programa de cribado telemático de retinotoxicidad por antipsicóticos.

Abreviaturas: HCQ= hidroxiclороquina; SD-OCT= tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; AFF= auto-fluorescencia de fondo; CV= campo visual; ERG-mf= electroretinograma multifocal; FGR= filtrado glomerular.



**Figura 19.** Selección de la muestra.

Abreviaturas: CI= consentimiento informado.

La recopilación de datos del proyecto 1 y 2 fue realizada de forma simultánea a la realización de las pruebas complementarias objeto de estudio. Por el contrario, la recopilación de datos del proyecto 3 y 4 fue realizada de forma retrospectiva una vez concluido el período de estudio, dado que no se realiza ninguna prueba no incluida en el programa de cribado.

Los pacientes incluidos en las cohortes del proyecto 1 y 2 tenían diagnóstico de LES y estaban recibiendo tratamiento con HCQ, y su inclusión en el estudio se realizó de forma prospectiva. Los pacientes incluidos en las cohortes de los proyectos 3 y 4 tenían diagnóstico de LES u otra enfermedad autoinmune sistémica (AR o conectivopatía indiferenciada) y estaban también en tratamiento con antipalúdicos. Su inclusión en el estudio se realizó de forma retrospectiva.

En los proyectos 1 y 2 las comparaciones se realizaron con un grupo control formado por participantes sanos sin enfermedad autoinmune ni tratamientos crónicos. Este grupo control fue configurado por acompañantes de los pacientes y otros voluntarios del servicio de oftalmología, tras su aceptación, previa información y firma del consentimiento.

A continuación, se detalla la metodología de selección de la muestra para cada uno de los proyectos realizados:

#### **Proyecto 1:**

##### ***Análisis del grosor corioideo en pacientes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con hidroxicloquina.***

Se diseñó un estudio transversal y los participantes fueron incluidos en tres grupos: pacientes con LES tratados con HCQ durante menos de 5 años (grupo 1), pacientes con LES tratados con HCQ durante más de 5 años (grupo 2) y controles sanos apareados por edad (grupo 3).

Se excluyeron pacientes con otras enfermedades autoinmunes para evitar la posible influencia de estas en el GC y conseguir un grupo más homogéneo.

El criterio de 5 años de tratamiento con HCQ para establecer dos grupos de pacientes (grupo 1 y 2) se decidió porque es el momento en el que aumenta el riesgo de retinopatía por HCQ<sup>117</sup>. Así, al establecer dos grupos en función del riesgo, la posible influencia de HCQ en el GC se puede inferir en ambos grupos.

***Proyecto 2: Caracterización de los depósitos similares a drusas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.***

Para el desarrollo del proyecto 2 se diseñó también un estudio transversal y los participantes fueron incluidos en tres grupos: pacientes con LES y menos de 5 años de enfermedad (grupo 1), pacientes con LES y más de 5 años de enfermedad (grupo 2) y controles sanos apareados por edad (grupo 3).

Se consideró como criterio 5 años de duración de la enfermedad para establecer dos grupos de pacientes (grupo 1 y 2) dada la evidencia de que entre el 30-50 % de los pacientes con LES desarrollan daño orgánico dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico y que durante estos primeros años la actividad de la enfermedad disminuye, pero el daño aumenta<sup>232,233</sup>. De esta manera, la diferencia de tiempo de enfermedad entre ambos grupos hace posible estudiar la influencia de esta en el desarrollo de alteraciones retinianas en estos pacientes.

***Proyecto 3: Análisis de los casos sospechosos de retinotoxicidad por hidroxiclороquina mediante el método de ratios de anillo del electrorretinograma multifocal.***

Se diseñó un estudio transversal descriptivo de una sola cohorte de pacientes procedentes del programa de cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos, a los que se realizó un ERG-mf por alteraciones sospechosas de presentar retinotoxicidad en el resto de las pruebas complementarias. Se compararon los resultados obtenidos en la misma cohorte de pacientes mediante dos métodos de análisis distintos.

***Proyecto 4: Resultados del despistaje telemático hospitalario de la retinotoxicidad asociada al uso de hidroxiclороquina y cloroquina en una única visita.***

Con el fin de estudiar los resultados de la implantación de un cribado telemático de retinotoxicidad por antipalúdicos en acto único, se diseñó un estudio transversal descriptivo con una muestra consecutiva de pacientes en tratamiento con HCQ o cloroquina. Se analizaron sus características siguiendo las recomendaciones de las guías del RCOphth del año 2018 y en función de la edad (más y menos de 55 años), para valorar la influencia de esta en la efectividad del programa de cribado.

El criterio de 55 años para valorar la influencia de la edad fue tomado por ser un límite utilizado frecuentemente en investigaciones médicas para separar la población adulta joven de la adulta de edad avanzada<sup>234</sup>. Además, en oftalmología es un límite utilizado con frecuencia por ser una edad a partir de la cuál aparecen enfermedades oculares ligadas al envejecimiento<sup>235</sup>.

### 5.1.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los proyectos 1 y 2 comparten los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión cohorte de pacientes con LES:

- Diagnóstico confirmado de LES según los criterios EULAR/ACR 2019.
- Tratamiento con HCQ.
- Edad superior a 18 años.

#### Criterios de exclusión cohorte de pacientes con LES:

- Edad superior a 55 años.
- Raza diferente a caucásica.
- Signos de retinotoxicidad en las pruebas complementarias del programa de cribado.
- Actividad de la enfermedad que requiere dosis iguales o superior a 5 mg/día de corticoide en el presente o en los 3 meses previos.
- Pacientes embarazadas o en puerperio.
- Pacientes con hipertensión arterial descontrolada o eventos cardiovasculares.
- Miopía superior a -6D o longitud axial superior a 26 mm.
- Hipermetropía superior a +3D.
- Presión intraocular superior a 21 mmHg o diagnóstico de glaucoma.
- Cataratas con una densidad mayor a grado 3 según la clasificación "*Lens Opacity Classification Scheme*" u otras alteraciones en los medios transparentes que impidan la adquisición de las pruebas de imagen.
- Presencia de otra patología retiniana concomitante, incluida la retinopatía o coroidopatía lúpica.

#### Criterios de inclusión grupo control:

- Edad superior a 18 años.

#### Criterios de exclusión grupo control:

- Edad superior a 55 años.
- Presencia de enfermedad autoinmune diagnosticada.
- Tratamiento farmacológico crónico.

- Raza diferente a caucásica.
- Pacientes embarazadas o en puerperio.
- Pacientes con hipertensión arterial descontrolada o eventos cardiovasculares.
- Miopía superior a -6D o longitud axial superior a 26 mm.
- Hipermetropía superior a +3D.
- Presión intraocular superior a 21 mmHg o diagnóstico de glaucoma.
- Cataratas con una densidad mayor a grado 3 según la clasificación "*Lens Opacity Classification Scheme*" u otras alteraciones en los medios transparentes que impidan la adquisición de las pruebas de imagen.

En el proyecto 3 y 4 se incluyeron todos los pacientes procedentes de la derivación clínica para la realización del cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos, con las siguientes características:

#### Criterios de inclusión proyecto 3:

- LES u otras enfermedades autoinmunes sistémicas (AR y conectivopatía indiferenciada) en tratamiento con HCQ.
- Signos sospechosos de retinotoxicidad en pruebas de imagen oftalmológica que requieran confirmación con ERG-mf.

#### Criterios de inclusión proyecto 4:

- LES u otras enfermedades autoinmunes sistémicas (AR y conectivopatía indiferenciada) en tratamiento con antipalúdicos.

No existieron criterios de exclusión específicos en los proyectos 3 y 4.

## 5.2 PROTOCOLO EXPLORATORIO

A continuación, se detalla el protocolo exploratorio para cada uno de los proyectos:

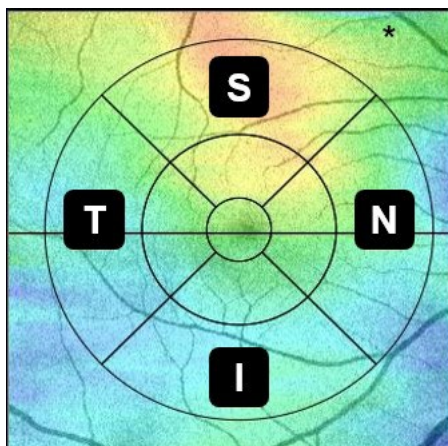
***Proyecto 1: Análisis del grosor coroideo en pacientes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con hidroxicloroquina.***

- Recogida de información demográfica (edad y sexo) y clínica de los participantes en el estudio mediante la revisión de historias clínicas de forma retrospectiva. En pacientes con LES, se recogieron variables relacionadas con la enfermedad y el tratamiento: duración de la enfermedad, el índice de actividad SLEDAI, el índice LIT, el índice de daño SLICC, la duración del tratamiento, la dosis diaria, media y acumulada de HCQ, y parámetros analíticos como la VSG, PCR, recuento de leucocitos y plaquetas, así como los anticuerpos anti-dsDNA. Los parámetros analíticos fueron obtenidos de los estudios analíticos más recientes de los pacientes obtenidos en los 3 últimos meses.
- Exploración oftalmológica completa en todos los participantes: mejor agudeza visual corregida en escala logarítmica (condiciones de luminosidad fotópicas y a una distancia de 4 metros mediante optotipo ETDRS), autorrefractometría (Auto Kerato-Refractomer, KR-800, Topcon, Japón), biomicroscopía de segmento anterior con lámpara de hendidura, medición de presión intraocular con tonómetros de aplanación Goldmann, biometría óptica (IOL Master 500, Carls Zeiss, Meditec, Jena, Alemania), oftalmoscopia de segmento posterior y OCT-SS Deep Range Image (DRI) Triton (versión 1.1.7, Topcon Corporation, Tokio, Japón).
- Exploración oftalmológica realizada sólo en cohorte de pacientes con LES para corroborar la ausencia de retinotoxicidad por HCQ: AFF con SS-OCT Triton y CV 10.2 (Humphrey, Carl Zeiss, Alemania).

Las imágenes de OCT fueron obtenidas tras dilatación farmacológica pupilar con tropicamida colirio al 1 % (Alcon, España) en el mismo rango horario (entre las 16:00 y 18:00 horas) para todos los participantes y en condiciones escotópicas de luminosidad. Un cubo macular en 3D de 7x7 fue obtenido mediante el OCT realizada un total de tres veces con el objetivo de poder escoger las imágenes que proporcionasen una mayor calidad. La segmentación coroidea fue realizada de forma automática y el GC fue generado en 9 campos correspondientes a las regiones de la rejilla ETDRS. Esta rejilla incluye un disco central de 500  $\mu\text{m}$  de diámetro en la región foveal y un anillo interno y externo. Cada uno de ellos está dividido en cuadro cuadrantes, con un diámetro de 3000 y 6000  $\mu\text{m}$  respectivamente (**figura 20**). Un observador independiente analizó posibles errores



de la segmentación automática. Solo un ojo de cada paciente fue seleccionado al azar para ser incluido en el estudio.



**Figura 20.** Rejilla ETD RS.

*Abreviaturas: S= superior; I= inferior; T= temporal; N= nasal.*

Después de obtener los resultados de GC se realizó un análisis de correlación con las características clínicas de la población sujeta a estudio.

**Proyecto 2: Caracterización de los depósitos similares a drusas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.**

- Recogida de información demográfica (edad y sexo) y clínica de los participantes en el estudio a partir de la revisión de historias clínicas. En pacientes con LES, se recogieron variables relacionadas con la enfermedad: duración de enfermedad, índice de actividad SLEDAI, índice de daño SLICC, VSG, PCR, vitamina A sérica, niveles de complemento C3 y C4, perfil inmunológico, presencia de nefropatía, nivel de creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular. Los parámetros analíticos fueron obtenidos de los estudios analíticos más recientes de los pacientes obtenidos en los 3 últimos meses y la presencia de nefropatía fue determinada mediante estudio histológico.

El perfil inmunológico fue definido como el estudio de los siguientes anticuerpos relacionados con la enfermedad: Anti-Ro52, anti-Ro60, anti-RNP, anti-SM, anti-SCL70, anti-cardiolipina y anticoagulante lúpico.

La presencia de nefropatía fue definida como la existencia de daño renal sospechado analíticamente y confirmado mediante estudios histológicos.

- Exploración oftalmológica completa en todos los participantes: mejor agudeza visual corregida en escala logarítmica (condiciones de luminosidad fotópicas y mesópicas, a una distancia de 4 metros mediante optotipo ETDRS), autorrefractometría (Auto Kerato-Refractometer, KR-800, Topcon, Japón), biomicroscopía de segmento anterior con lámpara de hendidura, medición de presión intraocular con tonómetros de aplanación Goldmann, biometría óptica (IOL Master 500, Carls Zeiss, Meditec, Jena, Alemania), oftalmoscopia de segmento posterior, retinografía (Clarus 700, Carls Zeiss, Meditec, Jena, Alemania), OCT-SD, imagen de reflectancia infrarroja y autofluorescencia de fondo Spectralis (Heidelberg, Reino Unido), OCT-SS y angiografía por OCT Deep Range Image (DRI) Triton (versión 1.1.7, Topcon Corporation, Tokio, Japón).
- Exploración oftalmológica realizada solo en cohorte de pacientes con LES para confirmar la ausencia de retinotoxicidad por HCQ: FAF con SS-OCT Triton y CV 10.2 (Humphrey, Carl Zeiss, Alemania).

Una vez obtenidas las imágenes multimodales se analizaron las características obtenidas en relación con los DSD (número, bilateralidad, tamaño, localización y fenotipo morfológico) y se correlacionaron estos hallazgos con las características clínicas de la población sujeta a estudio. Para clasificar según el tamaño los DSD se tomó como referencia la clasificación por tamaño de las drusas en la DMAE (grandes=>125  $\mu\text{m}$ , medianos=63-124  $\mu\text{m}$  y pequeños=<63  $\mu\text{m}$ )<sup>236</sup>.

***Proyecto 3: Análisis de los casos sospechosos de retinotoxicidad por hidroxiclороquina mediante el método de ratios de anillo del electrorretinograma multifocal.***

- Recogida de información demográfica (edad y sexo) y clínica de los participantes en el estudio a partir de la revisión de historias clínicas. Las variables clínicas recogidas fueron: enfermedad de base, tiempo medio de duración de tratamiento con HCQ y presencia de factores de riesgo para retinotoxicidad.
- Exploración oftalmológica incluyendo las pruebas recomendadas para el cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos: retinografía (Clarus 700, Carls Zeiss, Meditec, Jena, Alemania), OCT-SS e imagen de AFF mediante Deep Range Image (DRI) Triton (versión 1.1.7, Topcon Corporation, Tokio, Japón) y CV 10.2 (Humphrey, Carl Zeiss, Alemania).
- Electrorretinograma multifocal (ERG-mf) (Visual Evoked Response Imaging System, VERIS; Electro-Diagnostic Imaging, Inc, redwood City, California, USA).

El ERG-mf fue realizado según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de la Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV). Las pupilas se dilataron previamente a la realización

de la prueba utilizando solución oftálmica de tropicamida al 1 % (Alcon, España). Todos los pacientes tenían una alineación ocular correcta por lo que se realizó el registro binocular. Se utilizó una pantalla de 103 hexágonos para obtener todos los ERG-mf. Los resultados obtenidos en el ERG-mf fueron analizados mediante dos métodos distintos. Por un lado, la interpretación estándar por parte de un neurofisiólogo experto en la realización de pruebas neurofisiológicas oftálmicas y, por otro lado, mediante el método de ratios de anillo (ratios de anillo mayores a los límites de la normalidad) analizado por un oftalmólogo, según las tablas estandarizadas por Lyons y colaboradores (tabla 9)<sup>147</sup>.

La interpretación estándar del ERG-mf define la retinotoxicidad por HCQ como una reducción de la amplitud paracentral y/o una prolongación del tiempo implícito.

El método de ratios de anillo descrito por Lyons y colaboradores tiene en consideración las relaciones de amplitud del anillo central (R1) con cada uno de los anillos periféricos (R2, R3, R4 y R5). El ratio se calcula analizando los valores de puntos localizados en 5 anillos paracentrales concéntricos a la fóvea (R1-R5) y comparándolos con el valor de la actividad eléctrica de la fóvea (R1). Este método está justificado en el hecho de que la medición de la amplitud de forma aislada es variable y puede estar sesgada de forma secundaria por el proceso de registro eléctrico. Además, el valor del área foveal suele conservarse hasta estadios avanzado de la retinopatía<sup>147</sup>.

**Tabla 9.** Valores normales de ratios de anillo según Lyons et al.

Parámetro	Unidades	Tipo de límite	Límite de lo normal por edades (años)					
			20-29 años	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años
R1	nV/deg <sup>2</sup>	Inferior	40.3	33.4	26.4	19.4	12.5	5.5
R1/R2	-	Superior	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
R1/R3	-	Superior	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
R1/R4	-	Superior	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9
R1/R5	-	Superior	7.7	7.9	8.1	8.3	8.4	8.6

R=ring/anillo

Se consideró que existía concordancia entre ambos métodos si los resultados obtenidos mediante el método de ratios de anillo eran compatibles con las alteraciones encontradas mediante la interpretación estándar.

***Proyecto 4: Resultados del despistaje telemático hospitalario de la retinotoxicidad asociada al uso de hidroxicloroquina y cloroquina en una única visita.***

- Recogida de información demográfica (edad, como variable dicotómica: menor o mayor de 55 años) y clínica de los participantes en el estudio a partir de la revisión de historias clínicas (enfermedad de base, presencia de factores de riesgo para retinotoxicidad, visita basal o de seguimiento).
- Recogida de información sobre la exploración oftalmológica, incluyendo las pruebas recomendadas para el cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos: retinografía y AFF (Clarus 700, Carls Zeiss, Meditec, Jena, Alemania), OCT-SD e imagen de AFF de Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Alemania) y CV 10.2 (Humphrey, Carl Zeiss, Alemania).

El programa de cribado telemático de retinotoxicidad por antipalúdicos del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) se basa en las directrices recomendadas por RCOphth en 2018 (**figura 18**). La derivación de pacientes al programa fue realizada por los servicios de medicina interna, reumatología y/o dermatología del mismo centro hospitalario.

Las pruebas complementarias del cribado fueron realizadas en un acto único por personal de enfermería entrenado para este fin y posteriormente analizadas por un oftalmólogo de forma telemática, con el fin de diagnosticar o no retinotoxicidad. Tras el análisis de las pruebas complementarias si el resultado era normal, el paciente continuó con las visitas programadas según los factores de riesgo asociados. En el caso de alteración del CV, se solicitó la repetición para confirmar la alteración y en caso de confirmarse se solicitó un ERG-mf. En los casos en los que todas las pruebas estuvieron alteradas, se solicitó también un ERG-mf. Cuando se confirmaba retinotoxicidad en cualquiera de los supuestos, el paciente salía del programa y era derivado a una consulta especializada en retina médica. La decisión de suspensión del fármaco era tomada de forma conjunta con el médico prescriptor en base al riesgo-beneficio individual de cada paciente.

- Electrorretinograma multifocal (ERG-mf). (Visual Evoked Response Imaging System, VERIS; Electro-Diagnostic Imaging, Inc, redwood City, California, USA), realizado exclusivamente en los casos sospechosos no concluyentes. El protocolo para la realización del ERG-mf es el mismo que para el proyecto 3.

## 5.3 ANÁLISIS DE DATOS

Todas las variables del estudio se recogieron en una misma base de datos con Microsoft Excel. El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS para Windows (versión 20.0; IBM Corporation, Somers, NY, EEUU). Se calcularon las medias y desviaciones estándar de todas las variables cuantitativas.

Para el cálculo del tamaño muestral teórico del proyecto 1 se consideraron las siguientes condiciones: contraste de hipótesis bilateral, nivel de confianza del 95 %, poder estadístico del 90 %, precisión de 20  $\mu\text{m}$ , varianza de 3600  $\mu\text{m}^2$  y proporción esperada de pérdidas de 5 %. El cálculo teórico del tamaño muestral fue de 199 participantes (o 189 sin pérdidas).

El proyecto 2 no requería cálculo del tamaño muestral previo, ya que su objetivo era valorar en una población determinada la prevalencia de unas alteraciones específicas. Del mismo modo, en el proyecto 3 y 4 tampoco fue necesario este cálculo dada la naturaleza descriptiva de ambos estudios.

Para los proyectos 1 y 2 en los que existía un grupo control de comparación las variables de la normalidad fueron verificadas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En el proyecto 1 se utilizaron test de ANOVA (*post-hoc* Bonferroni) y correlación  $r$  de Pearson. Se realizaron análisis de regresión lineal múltiple, en los que las variables dependientes eran cada uno de los sectores coroideos (uno diferente en cada análisis de regresión), y las variables independientes eran distintas variables de estudio recogidas durante la investigación. En el proyecto 2 test de Chi cuadrado y correlación Eta.

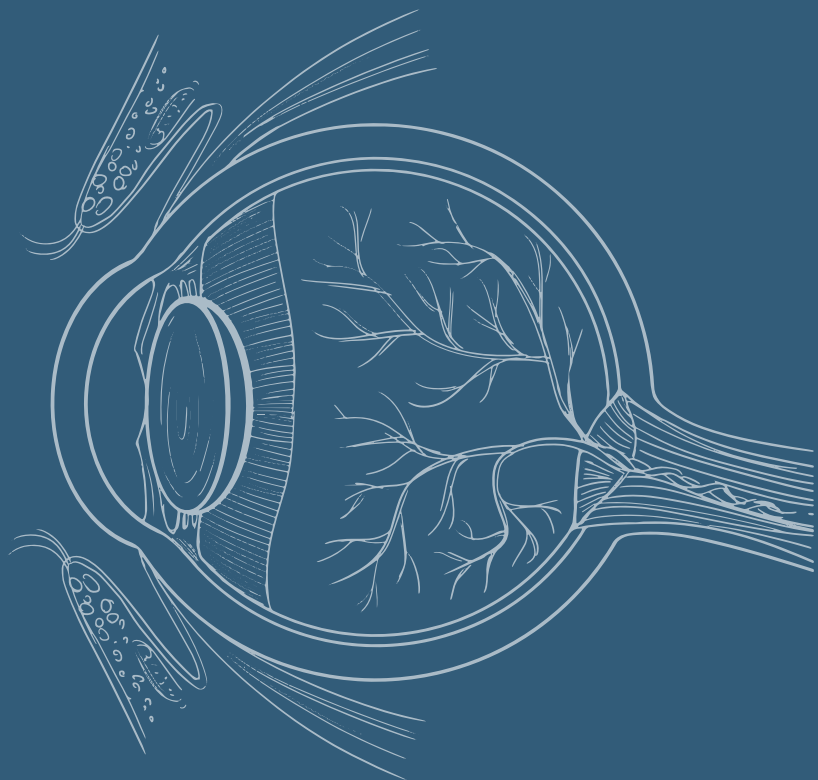
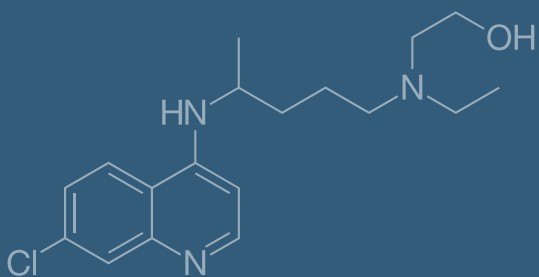
En el proyecto 4 se realizó un test de Fisher para comprobar si había diferencias en edad (mayor o menor de 55 años) entre los pacientes que necesitaron una única visita o más visitas, y entre los que tras la segunda visita persistían o no dudas diagnósticas.

Para todos los análisis un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.





## 6. RESULTADOS







## 6 RESULTADOS

### 6.1 PROYECTO 1

#### Análisis del grosor coroideo en pacientes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con hidroxicloquina

Los resultados de este proyecto han sido publicados en una revista internacional con factor de impacto indexada en JCR (*Journal of Citation Reports*) (**ANEXO 3**):

*Arias-Peso B, Chacón González M, García-Navarro D, Ruiz del Tiempo MP, Pardiñas Barón N, Sáez-Comet L, Ruiz-Moreno O, Bartol-Puyal F, Méndez-Martínez S, Pablo Júlvez L. Automated analysis of choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. Int Ophthalmol. 2024; 44 (40).*

Además, estos resultados han sido presentados en una comunicación en panel en un congreso internacional y en una comunicación oral en un congreso nacional:

*Arias-Peso B, Chacón González M, García Navarro D, Bartol-Puyal FA, Pardiñas Barón N, Méndez-Martínez S, Ruiz Moreno O. Choroidal thickness changes in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. En: 22nd Euretina Congress. Hamburg: European Society of Retina Specialist; 2022*

*Arias Del Peso B, Chacón González M, García Navarro D, Méndez Martínez S, Bartol Puyal F, Saez Comet L, Ruiz Moreno O. Grosor coroideo como biomarcador en pacientes con lupus eritematoso en tratamiento con hidroxicloquina. En: 25º Congreso Sociedad Española de Retina y Vitreo. Madrid: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2022.*

### 6.1.1 Características demográficas y clínicas de la población

Un total de 122 ojos de 122 participantes fueron incluidos en el estudio. Se establecieron 3 grupos de estudio: grupo 1 constituido por pacientes con LES en tratamiento con HCQ durante menos de 5 años (32 ojos de 32 pacientes), grupo 2 constituido por pacientes con LES en tratamiento con HCQ durante más de 5 años (44 ojos de 44 pacientes) y grupo 3 constituido por controles sanos emparejados por edad (46 ojos de 46 controles). Las características demográficas se muestran en la **tabla 10**, no existiendo diferencias significativas entre los tres grupos. Todos los participantes en el estudio eran de raza caucásica y menores de 55 años. No obstante, no se reclutó el total de participantes esperados por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión del estudio, si bien se alcanzó la significación estadística.

**Tabla 10.** Características demográficas.

	Grupo 1 (LES < 5 años HCQ)	Grupo 2 (LES > 5 años HCQ)	Grupo 3 (Controles sanos)	p
Número de ojos (pacientes)	32 (32)	44 (44)	46 (46)	NA
Edad, años	40.11 ± 10.47	44.76 ± 7.91	41.15 ± 9.16	0.06
Sexo, hombre/mujer	3/29	1/43	6/40	NA
MAVC, media logMAR (Snellen)	0 ± 0.14 (20/20)	0 ± 0.13 (20/20)	-0.05 ± 0.7 (20/18)	0.093
PIO, mmHg	13.19 ± 2.36	13.98 ± 2.77	13.96 ± 3.07	0.401
LA, mm	23.56 ± 1.03	23.47 ± 0.96	23.81 ± 0.93	0.249
Equivalente esférico, D	-0.68 ± 1.48	-0.35 ± 1.29	-1.18 ± 1.91	0.052

LES= Lupus Eritematoso Sistémico; HCQ= hidroxicloroquina; MAVC= mejor agudeza visual corregida; PIO= presión intraocular; LA=longitud axial; D=dioptrías; NA=no aplica

La **tabla 11** muestra las características clínicas en relación con la enfermedad y el tratamiento de los grupos 1 y 2. Solo existieron diferencias estadísticamente significativas en relación con la duración de la enfermedad ( $81.82 \pm 65.34$  meses en el grupo 1 y  $136.16 \pm 65.36$  en el grupo 2;  $p=0.001$ ) y con la duración del tratamiento con HCQ ( $34.19 \pm 19.92$  meses en el grupo 1 y  $104.96 \pm 49.86$  en el grupo 2;  $p=0.000$ ).

**Tabla 11.** Características clínicas grupos 1 y 2.

	Grupo 1 (LES < 5 años HCQ)	Grupo 2 (LES > 5 años HCQ)	p
LES duración, meses	81.82 ± 65.34	136.16 ± 65.36	0.001
Índice SLEDAI (0-105)	1.94 ± 1.46	1.66 ± 1.75	0.431
Índice SLICC (0-47)	0.53 ± 0.76	0.91 ± 1.58	0.394
Índice LIT (0-40)	13.31 ± 7.66	16.05 ± 12.73	0.435
HCQ duración, meses	34.19 ± 19.92	104.96 ± 49.86	0.000
HCQ dosis diaria, mg/kg	3.61 ± 1.35	3.29 ± 1.65	0.275
HCQ dosis media, mg	3.29 ± 1.65	3.43 ± 1.25	0.709
HCQ dosis acumulada, mg	243.79 ± 162.17	673.03 ± 362.47	0.000
VSG, mm/h	16.23 ± 25.62	14.26 ± 11.67	0.785
PCR, mg/dl	0.34 ± 0.68	0.45 ± 0.56	0.654
Leucocitos, 10 <sup>3</sup> /μL	5.73 ± 2.47	6.68 ± 2.77	0.561
Plaquetas, 10 <sup>3</sup> /μL	233.94 ± 70.36	243.41 ± 52.94	0.683
anti-dsDNA, IU/ml	27.33 ± 31.32	29.27 ± 49.41	0.858

LES= Lupus Eritematoso Sistémico; HCQ= hidroxicloroquina; Índice SLEDAI= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; Índice SLICC= Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; Índice LIT= Lupus Impact Tracker; VSG= velocidad de sedimentación globular; PCR= Proteína C reactiva; anti-dsDNA= Anticuerpos anti-DNA de doble cadena

Los índices de enfermedad fueron bajos en los dos grupos de LES (grupo 1 y 2), sin diferencias entre ambos. Las puntuaciones SLEDAI y SLICC fueron mínimas y los valores de puntuación LIT estuvieron por debajo del percentil 50.

### 6.1.2 Medidas de grosor coroideo

La **tabla 12** muestra el GC medio en los nueve sectores ETDRS en cada grupo. El grupo 1 (LES <5 años HCQ) experimentó valores de GC mayores que el grupo 3 (controles sanos) en los sectores central, nasal y superior ( $p < 0.05$ ). Las diferencias en la media de GC fueron  $46.16 \mu\text{m} \pm 18.33$  en el sector nasal,  $55.89 \mu\text{m} \pm 17.77$  en el sector interno nasal,  $52.78 \mu\text{m} \pm 16.97$  en el sector externo nasal,  $45.71 \mu\text{m} \pm 16.39$  en el sector interno superior y  $39.20 \mu\text{m} \pm 15.80$  en el sector externo superior. El grupo 1 (LES < 5 años HCQ) también mostró una coroides más gruesa que el grupo 2 (LES > 5 años HCQ) en los sectores interno superior y externo inferior ( $p < 0.05$ ). El GC del grupo 2 también fue mayor que el del grupo 3 en la mayoría de los sectores coroides, pero no se encontraron diferencias significativas. La **figura 21** muestra una representación del GC subfoveal para cada uno de los tres grupos.

Tabla 12. Media de GC en cada sector ETDRS para cada grupo de estudio.

Sector ETDRS	Grupo 1 (LES < 5 años HCQ)		Grupo 2 (LES > 5 años HCQ)		Group 3 (Controles)		P (ANOVA)	P (post-hoc)		
	Media, µm	DE	Media, µm	DE	Media, µm	DE		Grupo 1-2	Grupo 2-3	Grupo 1-3
Central	320.28	78.74	282.41	70.24	274.11	73.01	0.036	0.129	1	0.039
Interno temporal	311.77	95.52	278.78	67.40	276.69	63.84	0.089			
Interno superior	320.24	88.37	279.48	65.61	274.52	62.62	0.014	0.046	1	0.019
Interno nasal	303.19	93.1	262.13	72.30	247.24	69.23	0.007	0.071	1	0.006
Interno inferior	303.98	89.22	266.43	73.20	262.17	73.51	0.048	0.120	1	0.064
Externo temporal	296.18	90.60	258.67	65.49	263.72	58.07	0.056			
Externo superior	313.22	76.73	275.90	65.13	274.02	66.00	0.028	0.063	1	0.044
Externo nasal	245.73	92.07	209.66	65.87	192.95	66.20	0.009	0.112	1	0.07
Externo inferior	290.25	85.49	245.87	72.03	251.65	71.39	0.030	0.038	1	0.085

LES= Lupus Eritematoso Sistémico; HCQ= hidroxicloroquina; DE=desviación estándar.

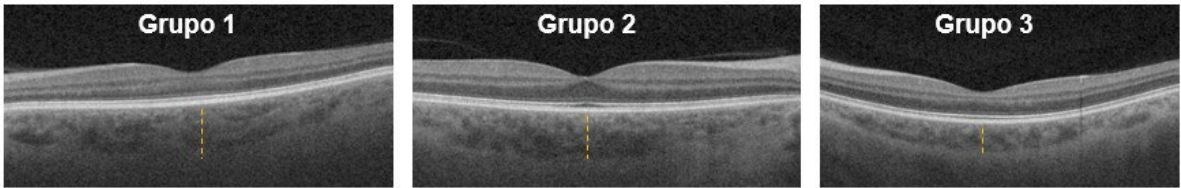


Figura 21. GC en cada uno de los grupos de estudio.

### 6.1.3 Análisis de correlación y regresión lineal

La **tabla 13** muestra el análisis de correlación entre los datos demográficos y las características clínicas y el GC en cada sector de ETDRS en pacientes con LES (grupos 1 y 2). Sólo se muestran correlaciones estadísticamente significativas.

**Tabla 13.** Análisis de correlación entre características demográficas y clínicas y cada sector ETDRS de pacientes con LES.

Variable	Grupo 1 + grupo 2 (Pacientes con LES)		
	Sector ETDRS	Correlación de Pearson	<i>p</i>
Edad	Central	-0.251	0.024
	Interno temporal	-0.299	0.007
	Interno inferior	-0.243	0.029
	Externo temporal	-0.353	0.001
	Externo inferior	-0.269	0.015
LA	Central	-0.233	0.036
	Interno temporal	-0.235	0.034
	Interno nasal	-0.273	0.014
	Interno inferior	-0.373	0.010
	Externo temporal	-0.232	0.037
	Externo nasal	-0.323	0.003
	Externo inferior	-0.382	0.000
Índice LIT	Central	-0.266	0.020
	Interno temporal	-0.247	0.031
	Interno superior	-0.235	0.041
	Interno nasal	-0.235	0.041
	Externo temporal	-0.274	0.017
	Externo superior	-0.217	0.017
	Externo inferior	-0.247	0.032
Anti-dsDNA	Central	-0.398	0.001
	Interno temporal	-0.364	0.003
	Interno superior	-0.382	0.002
	Interno nasal	-0.382	0.020
	Interno inferior	-0.288	0.020
	Externo temporal	-0.302	0.014
	Externo superior	-0.344	0.005
	Externo nasal	-0.347	0.005
Plaquetas	Externo superior	0.228	0.048
	Externo nasal	0.301	0.008
PCR	Externo nasal	0.255	0.030
Leucocitos	Externo nasal	0.275	0.016

LES= Lupus eritematoso sistémico; HCQ= hidroxiclороquina; Índice LIT= Lupus Impact Tracker; Anti-dsDNA=anticuerpos anti-DNA de doble cadena; LA=longitud axial; PCR= Proteína C reactiva

La edad y la longitud axial se correlacionaron inversamente con el GC en la mayoría de los sectores ( $p < 0.05$ ). Además, la puntuación LIT mostró una asociación estadísticamente significativa con el GC de todos los sectores (correlación negativa baja) excepto el interno inferior y externo nasal. Los niveles de anti-dsDNA mostraron una asociación estadísticamente significativa con el GC en todos los sectores (correlación negativa moderada) excepto en el externo inferior. Las plaquetas, la PCR y los leucocitos mostraron una correlación positiva baja-moderada en uno o dos sectores.

El análisis de correlación también mostró una asociación positiva entre la puntuación SLEDAI y la dosis diaria de HCQ ( $r=0.253$ ,  $p=0.029$ ), y una asociación positiva entre la puntuación SLICC y la duración del tratamiento con HCQ ( $r=0.233$ ,  $p=0.043$ ).

La **tabla 14** muestra el análisis de regresión lineal realizado para los pacientes con LES (grupo 1 y 2). La HCQ mostró una asociación negativa con el GC en la mayoría de los sectores, especialmente en los sectores temporal e inferior. Por el contrario, la actividad de la enfermedad sólo mostró asociación con los sectores coroides externo temporal y nasal. La puntuación SLEDAI se relacionó positivamente con el GC, mientras que la puntuación LIT, la PCR y los anti-dsDNA se relacionaron negativamente con este.

**Tabla 14.** Análisis de regresión lineal para pacientes con LES.

Variable dependiente	Coefficiente	p	R <sup>2</sup>
<b>GC interno temporal</b> HCQ dosis media	-0.547	0.031	0.164
<b>GC interno nasal</b> Índice LIT	-1.155	0.045	0.138
<b>GC interno inferior</b> HCQ dosis acumulada LA	-0.130 -28.844	0.005 0.032	0.340
<b>GC externo temporal</b> HCQ dosis diaria PCR HCQ duración	-38.324 -86.651 -0.462	0.000 0.001 0.045	0.648
<b>GC externo nasal</b> Índice SLEDAI Anti-dsDNA LA	24.891 -0.751 -23.644	0.002 0.009 0.023	0.523
<b>GC externo inferior</b> LA HCQ dosis acumulada	-35.953 -0.105	0.007 0.16	0.410

GC= grosor corioideo; HCQ= hidroxiclороquina; Índice LIT= Lupus Impact Tracker; Índice SLEDAI= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; Anti-dsDNA=anticuerpos anti-DNA de doble cadena; LA=longitud axial; PCR= Proteína C reactiva

## 6.2 PROYECTO 2

### Caracterización de los depósitos similares a drusas en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Los resultados de este proyecto fueron presentados en un congreso nacional como comunicación oral:

*Arias del Peso B, Chacón González M, García Navarro D, Sáez Comet L, Pardiñas Barón N, Ruiz Moreno O, Bartol Puyal F, Méndez Martínez S. Caracterización de los depósitos similares a drusas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En: 26 Congreso Sociedad Española de Retina y Vitreo. Valencia: Sociedad Española de Retina y Vitreo; 2023*

### 6.2.1 Características demográficas y clínicas de la población

Un total de 125 participantes fueron incluidos en el estudio. Del total, 77 participantes fueron pacientes con LES, los cuales fueron divididos en dos grupos según la duración de la enfermedad: 20 pacientes con menos de 5 años de enfermedad (grupo 1) y 57 pacientes con más de 5 años de enfermedad (grupo 2). El grupo control estaba formado por 48 participantes sanos sin enfermedad autoinmune sistémica conocida, emparejados por edad (grupo 3).

En todos los participantes se analizaron los dos ojos, siendo un total de 155 ojos de pacientes con LES (grupo 1 y 2) y 96 ojos de controles (grupo 3).

Todos los participantes en el estudio eran de raza caucásica y menores de 55 años. La edad media del grupo de pacientes con LES fue 37.57 y 44.40 años (grupo 1 y 2, respectivamente) y 41.39 en el grupo control, sin existir diferencias significativas entre grupos ( $p=0.098$ ). Los tres grupos fueron homogéneos en relación con los parámetros oftalmológicos generales (equivalente esférico, longitud axial y agudeza visual), sin diferencias significativas entre ellos. Las únicas diferencias estadísticamente significativas entre grupos fueron la duración de la enfermedad ( $25.90 \pm 18.76$  meses en grupo 1 y  $141 \pm 56.18$  meses en grupo 2;  $p=0.03$ ) y la presencia de depósitos similares a drusas (DSD) (0 % en grupo 1, 24.56 % en grupo 2 y 0 % en grupo 3;  $p=0.001$ ). Todos los pacientes con LES (grupo 1 y 2) estaban en tratamiento con HCQ ([tabla 15](#)).

**Tabla 15.** Características demográficas participantes proyecto 2.

	Grupo 1 (n=20)	Grupo2 (n=57)	Grupo 3 (n=48)	p
Prevalencia DSD (%)	0/20	14/57 (24.56 %)	0/48	0.001
Duración enfermedad (meses)	$25.90 \pm 18.76$	$141 \pm 56.18$	NA	0.03
Hombre (%)	3 (15 %)	2 (3.5 %)	5 (10.4 %)	0.098
Mujer (%)	17 (85 %)	55 (96.5 %)	43 (89.6 %)	
Edad (años)	$37.57 \pm 11.42$	$44.40 \pm 7.90$	$41.39 \pm 8.82$	0.11
ES (D)	$-0.81 \pm -1.14$	$-0.48 \pm 1.39$	$-1.08 \pm 1.97$	0.170
LA (mm)	$23.59 \pm 0.82$	$23.52 \pm 1.05$	$23.75 \pm 0.94$	0.502
AV Fotópica (logMAR)	$0.00 \pm 0.09$	$0.00 \pm 0.15$	$-0.04 \pm 0.1$	0.091
AV Mesópica (logMAR)	$0.04 \pm 0.15$	$0.02 \pm 0.17$	$0.01 \pm 0.06$	0.722

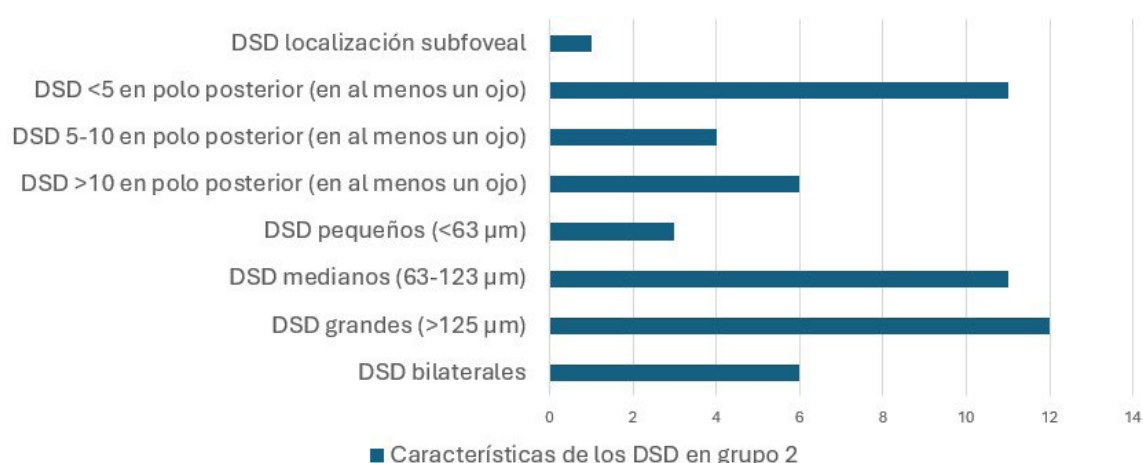
DSD= depósitos similares a drusas; ES= equivalente esférico; LA= longitud axial; AV= agudeza visual.



### 6.2.2 Caracterización de los depósitos similares a drusas y fenotipos morfológicos

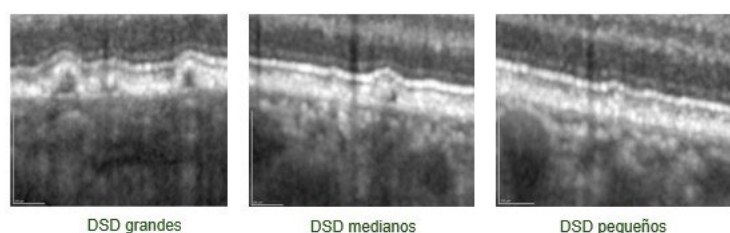
El único grupo de estudio donde se encontraron DSD en las pruebas de imagen multimodal fue el grupo 2 (pacientes con LES y más de 5 años de enfermedad) ( $p=0.001$ ), con una prevalencia del 24.56 %. Si se considera la suma de los pacientes del grupo 1 y grupo 2, la prevalencia global de los DSD fue de 18.18 %. De todas las pruebas realizadas, la que detectó un mayor número de DSD fue la SD-OCT seguida de la AFF.

La **figura 22** muestra las características de los DSD en los pacientes con LES, considerando solamente el grupo 2, en el que se encontraron los DSD. En un 42 % de los casos este hallazgo fue bilateral y con un conteaje superior a 10 en el polo posterior. En un 85 % de los casos se encontraron DSD grandes ( $> 125 \mu\text{m}$ ), 71 % de los casos se encontraron DSD medianos ( $63\text{-}123 \mu\text{m}$ ) y en un 21 % DSD pequeños ( $< 63 \mu\text{m}$ ). En un 7 % de los casos la localización de los DSD fue subfoveal (**figura 22**).



**Figura 22.** Características morfológicas de los DSD.

Abreviaturas: DSD= depósitos similares a drusas.

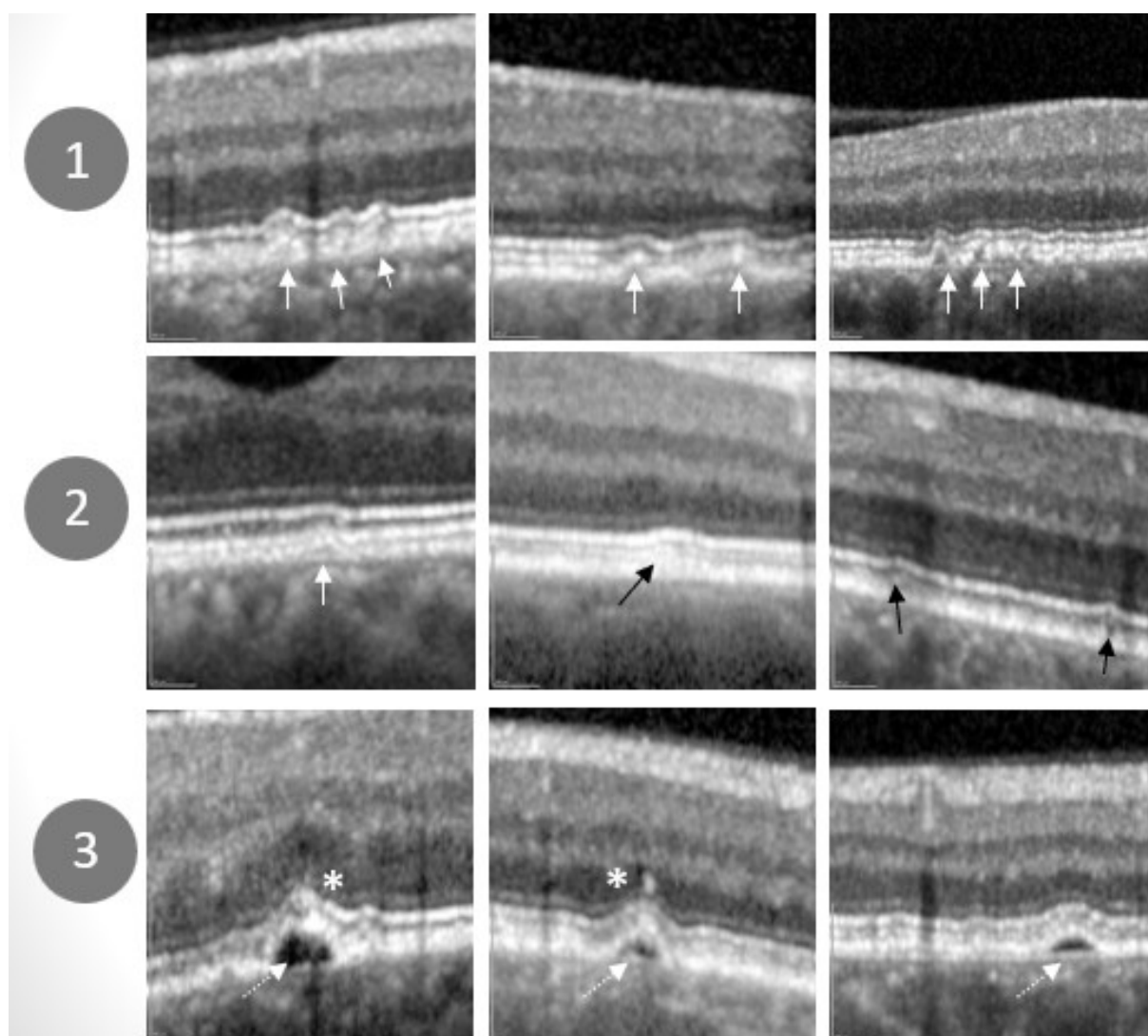


**Figura 23.** Tamaños de DSD.

*Abreviaturas: DSD= depósitos similares a drusas.*

El análisis estructural de los DSD mediante OCT permitió establecer tres fenotipos morfológicos (**figura 24**), siendo el más frecuente el fenotipo 1:

- *Fenotipo 1:* elevaciones convexas múltiples del EPR con contenido iso-hiporreflectivo (presentes en el 57.14 % de los pacientes con DSD)
- *Fenotipo 2:* elevación convexa solitaria del EPR o zona de interdigitación (presentes en el 42.86 % de los pacientes con DSD).
- *Fenotipo 3:* elevación convexa del EPR con contenido hiporreflectivo, no homogéneo, con foco hiperreflectivo suprayacente (presentes en el 58.57 de los pacientes con DSD).

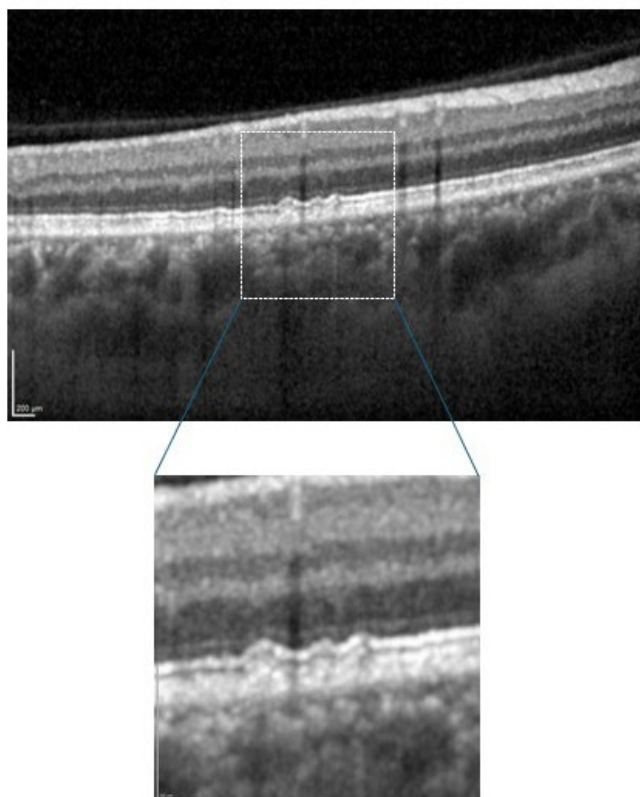


**Figura 24.** Fenotipos morfológicos mediante OCT de DSD.

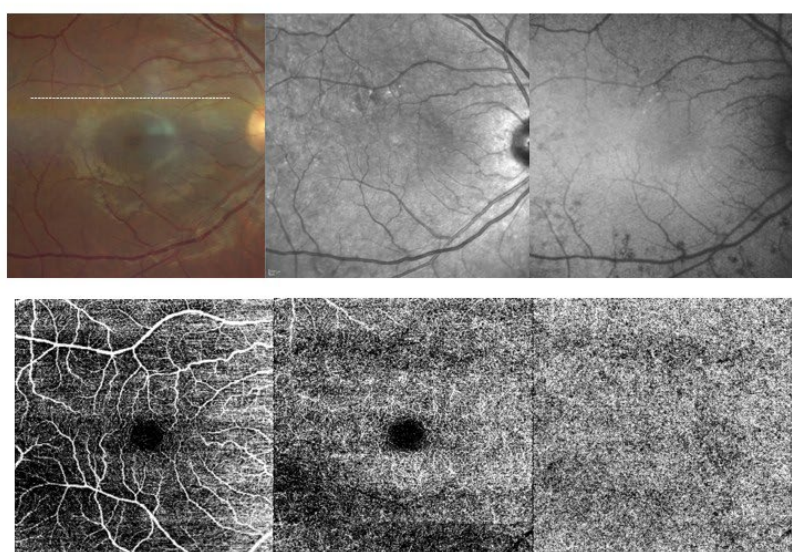
*La imagen 1 corresponde con el fenotipo tipo 1. Las flechas blancas se corresponden con las elevaciones convexas múltiples del EPR. La imagen 2 corresponde con el fenotipo 2. La flecha blanca se corresponde con la elevación convexa solitaria del EPR, mientras que las flechas negras se corresponden con las elevaciones de la zona de inter-digitación. La imagen 3 corresponde con el fenotipo 3. Las flechas discontinuas marcan la elevación convexa del EPR con contenido hiporreflectivo, mientras que el asterisco señala el foco hiperreflectivo suprayacente.*

Las figuras 25-30 muestran un ejemplo de cada uno de los fenotipos morfológicos y su correlación con las pruebas de imagen multimodal oftalmológica. Además, se muestran las características clínicas y demográficas de cada uno de los casos.

**Fenotipo 1:**  
**Elevaciones convexas múltiples del EPR,**  
 contenido iso-hiporreflectivo.



**Figura 25.** Fenotipo morfológico 1.



**Caso 1:**

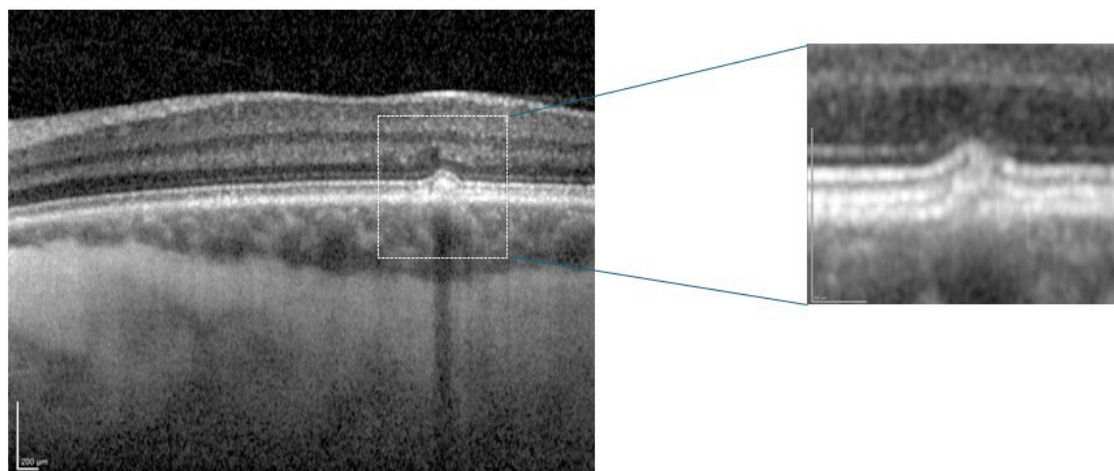
Mujer  
 Edad: 33 años  
 LES: 12 años  
 Glomerulonefritis Tipo IV

No fumadora  
 Vitamina A: 0.98 (mg/L)

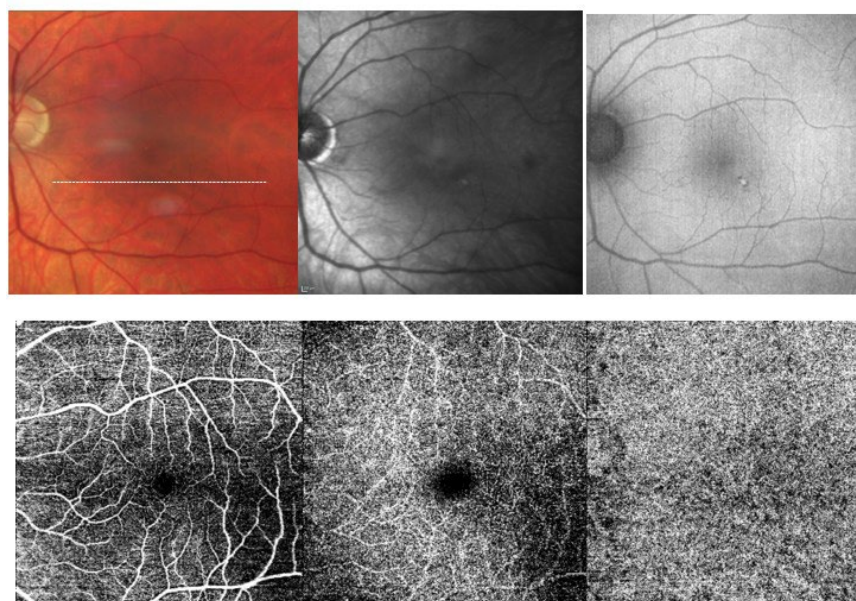
**Figura 26.** Imagen multimodal fenotipo 1.

*Estudio mediante imagen multimodal de fenotipo morfológico 1. Parte superior: retinografía, imagen de reflectancia infrarroja y autofluorescencia de fondo. Parte inferior: Angiografía por tomografía de coherencia óptica visualizando el plexo capilar superficial, plexo capilar profundo y retina externa.*

**Fenotipo 2: Elevación convexa solitaria  
del EPR o  
zona de interdigitación.**



**Figura 27.** Fenotipo morfológico 2.



**Caso 2:**

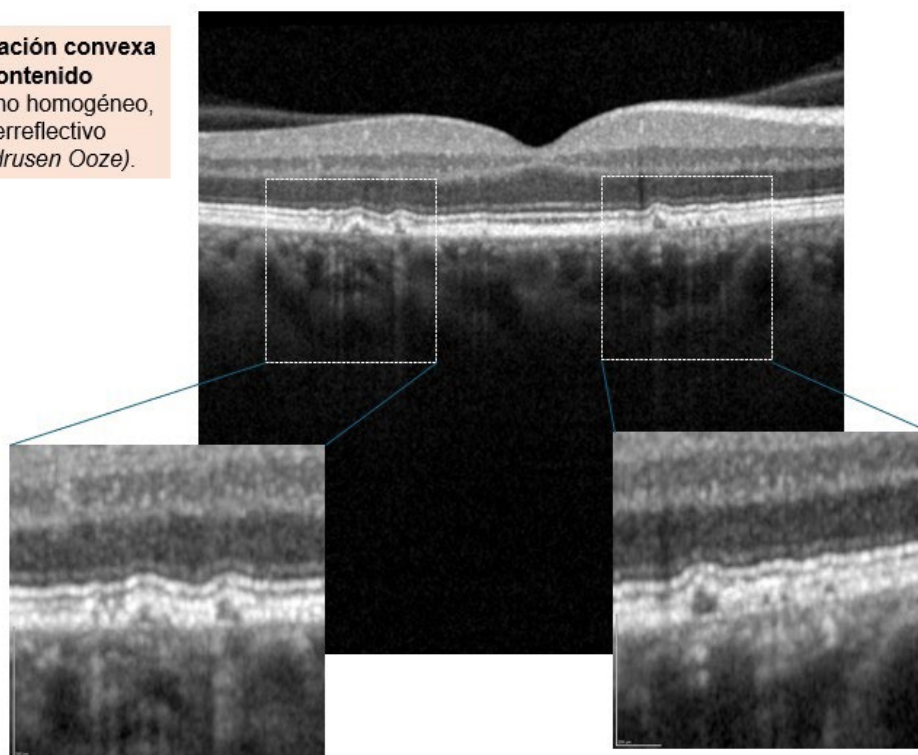
Mujer  
Edad: 42 años  
LES: 10 años  
No nefropatía  
  
No fumadora  
Vitamina A: 0.51 (mg/L)

**Figura 28.** Imagen multimodal fenotipo 2.

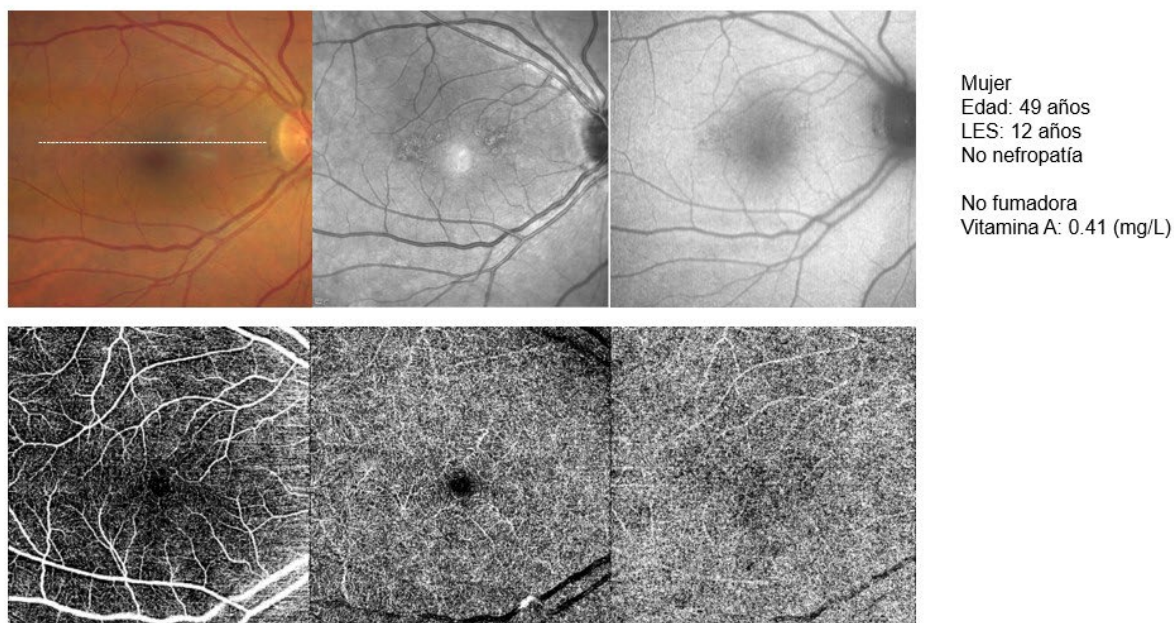
*Estudio mediante imagen multimodal de fenotipo morfológico 2. Parte superior: retinografía, imagen de reflectancia infrarroja y autofluorescencia de fondo. Parte inferior: Angiografía por tomografía de coherencia óptica visualizando el plexo capilar superficial, plexo capilar profundo y retina externa.*



**Fenotipo 3: Elevación convexa del EPR, contenido hiporreflectivo, no homogéneo, con foco hiperreflectivo suprayacente (drusen Ooze).**



**Figura 29.** Fenotipo morfológico 3.



**Figura 30.** Imagen multimodal fenotipo 3.

*Estudio mediante imagen multimodal de fenotipo morfológico 1. Parte superior: retinografía, imagen de reflectancia infrarroja y autofluorescencia de fondo. Parte inferior: Angiografía por tomografía de coherencia óptica visualizando el plexo capilar superficial, plexo capilar profundo y retina externa.*

### 6.2.3 Análisis de asociación de parámetros clínicos, analíticos e inmunológicos

Se analizaron las características clínicas de todos los pacientes del grupo 2 (LES con más de 5 años de enfermedad), realizando una comparación entre los pacientes que si presentaron DSD y los que no presentaron dicho hallazgo en la exploración. Los pacientes con DSD tenían una duración mayor de la enfermedad, una puntuación mayor en el índice de actividad SLEDAI, una puntuación mayor en el índice de daño SLICC/ACR y niveles de complemento (C3 y C4) sérico más bajos. No obstante, estas diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas (**tabla 16**).

**Tabla 16.** Características clínicas grupo 2.

	Pacientes sin DSD (n=43)	Pacientes con DSD (n=14)	p
Duración LES (meses)	140.27 ± 60	147.26 ± 44.4	0.690
Índice de Actividad (SLEDAI) (0-105)	1.56 ± 1.64	2.36 ± 1.55	0.114
Índice de Daño Acumulado (SLICC/ACR DI) (0-47)	0.74 ± 0.98	1.36 ± 2.37	0.171
VSG (mm/h)	17.14 ± 21.88	16.23 ± 15.31	0.89
PCR (mg/dl)	0.50 ± 0.75	0.27 ± 0.31	0.27
C3 (mg/dl)	82.6 ± 25.3	79.97 ± 19.2	0.724
C4 (mg/dl)	16.19 ± 6.34	15.71 ± 4.46	0.79
Anti-dsDNA (UI/ml)	33.16 ± 51.04	24.79 ± 29.57	0.58

LES= lupus eritematoso sistémico; SLEDAI= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; índice SLICC/ACR= Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; VSG= velocidad de sedimentación globular; PCR= Proteína C reactiva; Anti-dsDNA=anticuerpos anti-DNA de doble cadena

La **tabla 17** muestra los resultados del análisis de asociación entre la edad y la nefropatía y la presencia de DSD en todos los pacientes con LES (grupo 1 y 2). No se encontró influencia de la edad en la presencia de DSD. Tampoco se encontró influencia de la presencia de nefropatía en la presencia de DSD.

**Tabla 17.** Asociación edad y nefropatía con DSD.

Grupo 1 y 2	p
Nefropatía (si/no)	0.139 ( <i>Chi-cuadrado</i> )
Edad (años)	0.98 ( <i>Correlación Eta</i> )

Las tablas 18 y 19 muestran los resultados del análisis de asociación entre los parámetros analíticos e inmunológicos y la presencia de DSD en el grupo 2, respectivamente. Ninguno de los parámetros analíticos cuantitativos (VSG, PCR, vitamina A, creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular, niveles de C3 y C4) ni el perfil inmunológico del paciente se encontró relacionado con la presencia de DSD.

**Tabla 18.** Asociación parámetros analíticos con DSD.

Grupo 2	<i>p</i> (Correlación Eta)
VSG	0.7111
PCR	0.806
Vitamina A	0.935
Creatinina sérica	0.742
Tasa Filtrado Glomerular	1
C3	0.926
C4	0.9
Anti-dsDNA	1

VSG= velocidad de sedimentación globular; PCR= Proteína C reactiva; Anti-dsDNA=anticuerpos anti-DNA de doble cadena

**Tabla 19.** Asociación parámetros inmunológicos con DSD.

Grupo 2	<i>P</i> (Chi-cuadrado)
Anti-Ro52	0,304
Anti-Ro60	0,828
Anti-RNP	0,054
Anti-SM	0,401
Anti-SCL70	0,565
Anti-cardiolipina	0,081
AL	0,754

AL= anticoagulante lúpico



## 6.3 PROYECTO 3

### Análisis de los casos sospechosos de retinotoxicidad por hidroxiclороquina mediante el método de ratios de anillo del electrorretinograma multifocal

Los resultados de este proyecto fueron presentados en un congreso nacional como comunicación oral:

*Arias Del Peso B, Méndez Martínez S, Pardiñas Barón N, De Francisco Moure J, Chacón González M, Bartol Puyal F, Ruiz Moreno O. Análisis de los casos sospechosos de retinotoxicidad por hidroxiclороquina mediante el método de ratios de anillo del electrorretinograma multifocal. En: XXIV Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Burgos: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2021*

### 6.3.1 Características demográficas y clínicas de la población

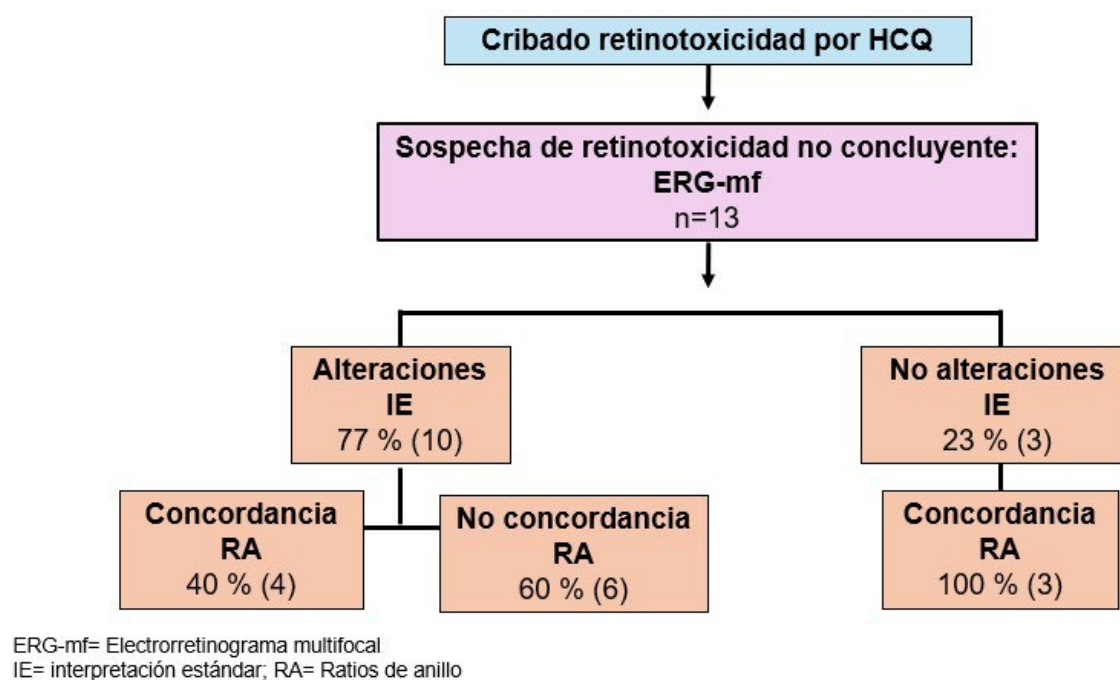
Un total de 26 ojos de 13 pacientes fueron incluidos en el estudio. En todos ellos se realizó un ERG-mf para descartar o confirmar la sospecha de retinotoxicidad establecida según las pruebas complementarias estándares incluidas en el cribado (OCT, AFF y/o CV).

El 84 % (11) de los pacientes fueron mujeres y la media de edad fue de 59 años (rango: 36-73). El diagnóstico más común fue LES (76.9 %), seguido de artritis reumatoide (15.4 %) y conectivopatía indiferenciada (7.7 %). La media de duración de tratamiento con HCQ fue 8 años y el 30 % tenían factores de riesgo para el desarrollo de retinotoxicidad. Ninguno de los pacientes tenía signos de retinotoxicidad establecida y el principal motivo para solicitar el ERG-mf fueron los defectos sospechosos en el CV (76.92 % de los pacientes), frente al 23.07 % en el que el motivo fue una alteración sospechosa en OCT y AFF.

### 6.3.2 Resultados del análisis del ERG-mf y concordancia entre métodos

Se analizaron los resultados obtenidos en el ERG-mf de los 13 pacientes siguiendo dos métodos de interpretación: estándar (reducción de la amplitud paracentral y/o prolongación del tiempo implícito) y método de ratios de anillo (ratios de anillo mayores a los límites normales).

En el 77 % de los pacientes (10) se encontraron signos de disfunción retiniana en el ERG-mf según la interpretación estándar del mismo. En un 40 % de estos (4), los hallazgos concordaban con los obtenidos en la interpretación según el método de ratios de anillo, mientras que en el otro 60 % no existía esta concordancia ([figura 31](#)).



**Figura 31.** Esquema de resultados proyecto 3.

En el otro 23 % restante (3), no se encontraron signos de disfunción retiniana en el ERG-mf según la interpretación estándar del mismo y estos datos fueron concordantes con los hallazgos obtenidos según el método de ratios de anillo.

La **tabla 20** muestra las características de los casos analizados, así como las alteraciones en ambos métodos de interpretación del ERG-mf y la concordancia entre estos.

Tabla 20. Características casos analizados mediante ERG-mf.

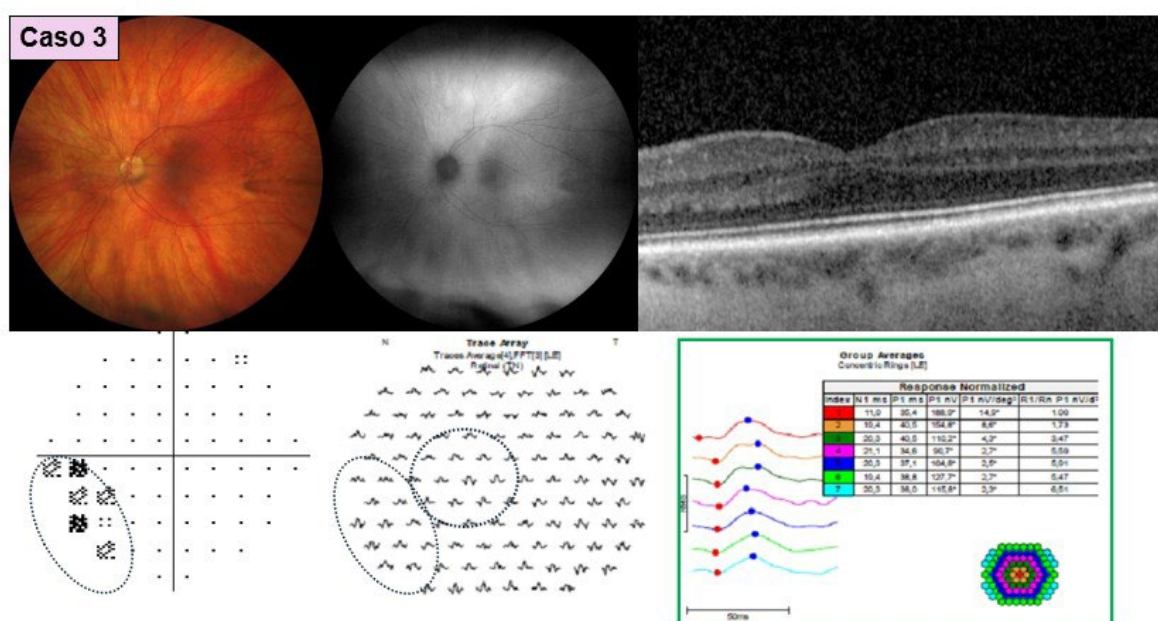
Caso	Edad (años)	Enf.	FR (número)	HCQ (años)	ERG-mf IE (alteración)	ERG-mf RA (resultados)	ERG-mf RA (alteración)	Concordancia
1	49	CI	No	8	Paracentral AO	OD: R1/R2: 2.73 R1/R3: 4.9 R1/R4:5.94 R1/R5:5.78 R1/R6:5.26 R1/R7:5.76  OI: R1/R2: 1.82 R1/R3: 4.18 R1/R4:7.88 R1/R5:10.34 R1/R6:8.17 R1/R7:7.88	OD: R1/R2, R1/R3  OI: R1/R4, R1/R5	Si
2	73	AR	No	5	No alteraciones OD	OD: R1/R2: 1.61 R1/R3: 2.57 R1/R4:3.51 R1/R5:4.27 R1/R6:4.79 R1/R7:5.13	No alteraciones	Si
3	60	LES	No	5	Paracentral y periférico OI	OI: R1: 14.9 R1/R2: 1.73 R1/R3: 3.47 R1/R4:6.59 R1/R5:6.91 R1/R6:6.47 R1/R7:6.51	No alteraciones	No
4	52	LES	No	11	Alteración difusa AO	OD: R1/R2: 1.75 R1/R3: 3.97 R1/R4:5.98 R1/R5:9.30 R1/R6:12.20 R1/R7:8.16  OI: R1/R2: 1.78 R1/R3: 2.86 R1/R4:4.54 R1/R5:7.06 R1/R6:8.39 R1/R7:6.04	OD: R1/R5	Si
5	53	LES	Si (2)	7	No alteraciones	OD: R1/R2: 1.40 R1/R3: 2.08 R1/R4:2.81 R1/R5:2.83 R1/R6:3 R1/R7:3.11  OI: R1/R2: 1.81 R1/R3: 2.03 R1/R4:2.71 R1/R5:3.18 R1/R6:3.22 R1/R7:3.30	No alteraciones	Si

Caso	Edad (años)	Enf.	FR (número)	HCQ (años)	ERG-mf IE (alteración)	ERG-mf RA (resultados)	ERG-mf RA (alteración)	Concordancia
6	63	AR	Si (1)	5	Central AO	OD: <i>R1: 9.4</i> R1/R2: 1.52 R1/R3: 2.22 R1/R4: 2.35 R1/R5: 2.41 R1/R6: 2.77 R1/R7: 2.86  OI: <i>R1: 7.8</i> R1/R2: 1.20 R1/R3: 1.56 R1/R4: 1.90 R1/R5: 2.28 R1/R6: 2.87 R1/R7: 2.65	OD: R1  OI: R1	Si
7	69	LES	Si (1)	10	Periférica inferior OD	OD: R1: 29.5 R1/R2: 1.73 R1/R3: 3.27 R1/R4: 5.10 R1/R5: 5.86 R1/R6: 5.80 R1/R7: 6.31  OI: R1: 24.8 R1/R2: 1.77 R1/R3: 3.33 R1/R4: 4.95 R1/R5: 5.30 R1/R6: 5.42 R1/R7: 6.60	No alteraciones	No
8	53	LES	No	13	Alteración temporal AO	OD: <i>R1: 18.2</i> R1/R2: 1.74 R1/R3: 2.80 R1/R4: 3.85 R1/R5: 4.48 R1/R6: 4.85 R1/R7: 5  OI: <i>R1: 18.5</i> R1/R2: 1.68 R1/R3: 2.66 R1/R4: 3.59 R1/R5: 4.14 R1/R6: 4.46 R1/R7: 6.4	OD: R1  OI: R1	No
9	59	LES	No	5	Alteración central AO	OD: <i>R1: 10.3</i> R1/R2: 1.65 R1/R3: 2.06 R1/R4: 2.56 R1/R5: 2.36 R1/R6: 2.83 R1/R7: 2.79  OI: <i>R1: 5.7</i> R1/R2: 0.8 R1/R3: 0.92 R1/R4: 1.34 R1/R5: 1.40 R1/R6: 1.62 R1/R7: 1.74	OD: R1  OI: R1	Si

Caso	Edad (años)	Enf.	FR (número)	HCQ (años)	ERG-mf IE (alteración)	ERG-mf RA (resultados)	ERG-mf RA (alteración)	Concordancia
10	61	LES	No	6	Alteración paracentral y centro-cecal AO y periférica OI	OD: R1:15.9 R1/R2: 1.71 R1/R3: 3.12 R1/R4:4.40 R1/R5:5.25 R1/R6:5.97 R1/R7:5.27  OI: R1: 14 R1/R2: 1.78 R1/R3: 3.07 R1/R4:4.18 R1/R5:4.96 R1/R6:5.46 R1/R7:6.62	No alteraciones	No
11	73	LES	Si (1)	17	Alteración central	OD: R1:14.8 R1/R2: 1.58 R1/R3: 2.36 R1/R4:3.02 R1/R5:3.80 R1/R6:3.70 R1/R7:4.08  OI: R1: 7.2 R1/R2: 1.11 R1/R3: 1.46 R1/R4:2.16 R1/R5:4.14 R1/R6:2.47 R1/R7:2.69.	No alteraciones	No
12	46	LES	No	5	No alteraciones	OD: R1/R2: 1.66 R1/R3: 2.81 R1/R4:4.31 R1/R5:5.92 R1/R6:5.04 R1/R7:6.08  OI: R1/R2: 1.62 R1/R3: 2.35 R1/R4:3.36 R1/R5:4.08 R1/R6:2.67 R1/R7:5.28	No alteraciones	Si
13	66	LES	No	8	Alteraciones difusas	OD R1:8 R1/R2: 1.92 R1/R3: 2.09 R1/R4:3.13 R1/R5:3.99 R1/R6:3.82 R1/R7:3.01  OI: R1: 5.2 R1/R2: 1.11 R1/R3: 1.58 R1/R4:1.81 R1/R5:1.94 R1/R6:2.28 R1/R7:2.73.	OD: R1  OI: R1	No

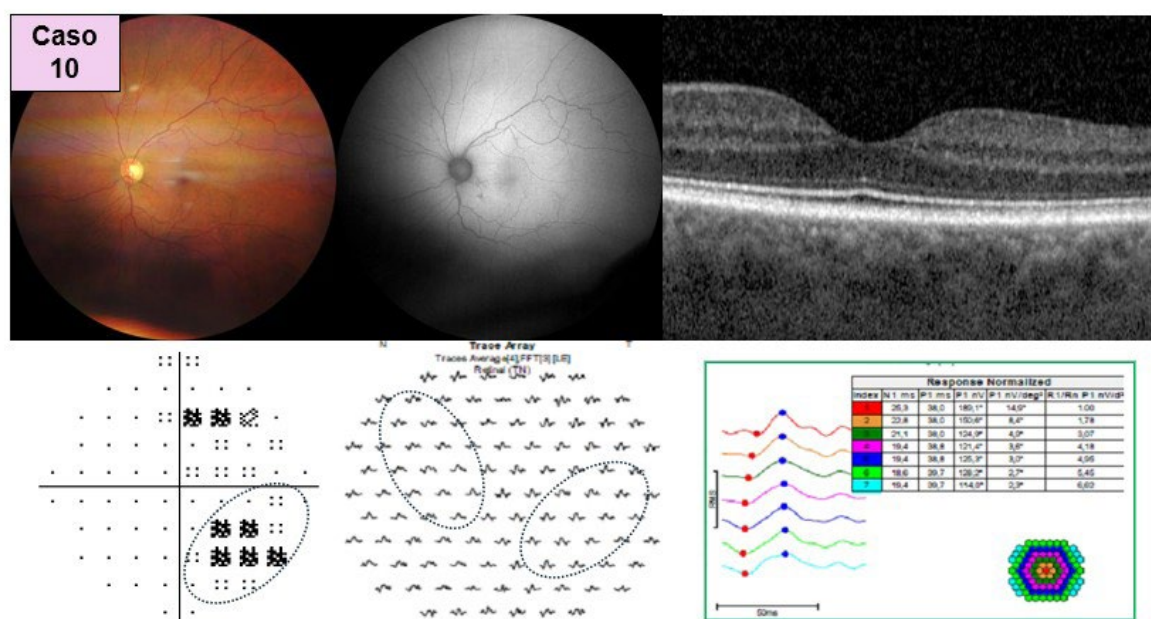
Enf.=Enfermedad; CI= conectivopatía indiferenciada; AR= artritis reumatoidea; LES= lupus eritematoso sistémico; AO= ambos ojos; OD= ojo derecho; OI= ojo izquierdo; R= ring/anillo; IE= interpretación estándar

En aquellos casos en los que no se existía concordancia, se observó que los hallazgos obtenidos según la interpretación estándar no eran los defectos típicos de disminución de amplitud o no existía buena correlación entre la interpretación estándar y los defectos obtenidos en el campo visual. Así, por ejemplo, en el caso número 3 se objetivó una disminución de la amplitud paracentral y periférica, con su correspondiente alteración en el CV, siendo normal la interpretación del ERG-mf según el método de ratios de anillo (**figura 32**). En el caso número 10, se objetivó una alteración paracentral y periférica, con mala correspondencia en el CV y sin alteraciones obtenidas según el método de ratios de anillo del ERG-mf (**figura 33**).



**Figura 32.** Imágenes caso 3.

Parte superior: retinografía, autofluorescencia de fondo y OCT. Parte inferior: campo visual, ERG-mf con distribución gráfica de amplitud de ondas y tabla de ratios de anillo. En el CV puede observarse una alteración no típica de retinotoxicidad, como es el defecto periférico. En la distribución gráfica de amplitud de ondas puede observarse una disminución de amplitud paracentral y también periférica, con valores normales en el método de ratios de anillo.



**Figura 33.** Imágenes caso 10.

Parte superior: retinografía, autofluorescencia de fondo y OCT. Parte inferior: campo visual, ERG-mf con distribución gráfica de amplitud de ondas y tabla de ratios de anillo. En la distribución gráfica de amplitud de ondas se observa una alteración paracentral y periférica con mala correspondencia con el defecto campimétrico. Los valores fueron normales en el método de ratios de anillo.

Tras la valoración de los resultados del ERG-mf mediante ambos métodos y su comparación con las pruebas complementarias realizadas, se decidió suspender o continuar el tratamiento junto con el médico prescriptor del fármaco valorando en todo momento el riesgo-beneficio. En los casos 1,3, 6, 7, 8, 9 y 11, se decidió suspender el tratamiento. Por el contrario, en los casos 2, 4, 5, 10, 12 y 13 se decidió que el paciente podía continuar con el tratamiento.



## 6.4 PROYECTO 4

### Resultados del despistaje telemático hospitalario de la retinotoxicidad asociada al uso de hidroxicloroquina y cloroquina en una única visita

Los resultados de este proyecto fueron presentados en un congreso nacional como comunicación en panel:

*Méndez Martínez S, Pardiñas Barón N, Arias Del Peso B, Chacón González M, Lasala López P, Muniesa Nivelá B, Bartol Puyal F, Ruiz Moreno O. Resultados del despistaje telemático hospitalario de la retinotoxicidad asociada al uso de hidroxicloroquina y cloroquina en una única visita. En: XXIV Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Burgos: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2021*

### 6.4.1 Características demográficas y clínicas de la población

Se han estudiado un total de 184 pacientes (368 ojos) que fueron derivados al programa de cribado telemático de retinotoxicidad por antipalúdicos del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. El período de inclusión y análisis de pacientes fue de 9 meses. Las directrices seguidas para la realización de pruebas complementarias fueron las recomendadas por RCOphth en 2018.

El 89 % de los pacientes incluidos en el cribado fueron pacientes con LES, seguido de pacientes con artritis reumatoide (7 %) y menos frecuente, alteraciones dermatológicas como el lupus cutáneo (4 %).

Las tablas 21 y 22 muestran las principales características de la población en relación con el tratamiento y los factores de riesgo asociados.

**Tabla 21.** Número pacientes incluidos según tipo de seguimiento.

	Número de pacientes	%
Número total de pacientes incluidos en el protocolo	184	100 %
Número de pacientes visita basal	73	39.67 %
Número pacientes en seguimiento >1 año de tratamiento	111	60.33 %

**Tabla 22.** Número pacientes incluidos según factores de riesgo.

	Número de pacientes	%
Número de pacientes >5 años de tratamiento sin FR	49	67.12 %
Número de pacientes >5 años de tratamiento con al menos 1 FR	24	32.88 %
Número de pacientes con FR: Consumo de CQ	10	13.69 %
Número de pacientes con FR: Consumo diario superior a 2 comprimidos de HCQ	8	10.95 %
Número de pacientes con FR: IRC	5	6.84 %
Número de pacientes con FR: Tratamiento con tamoxifeno	1	1.36 %

FR= factor de riesgo; CQ= cloroquina; HCQ= hidroxiclороquina; IRC= insuficiencia renal crónica

El 60.33 % de los pacientes incluidos en el protocolo llevaban más de 1 año de tratamiento con antipalúdicos, mientras que el resto (39.67 %) fueron sometidos a una visita basal previa al inicio del tratamiento. De los pacientes con > 1 año de tratamiento, el 32.88 % presentaban al menos 1 factor de riesgo distinto a la duración del tratamiento (>5 años) para desarrollar retinotoxicidad.

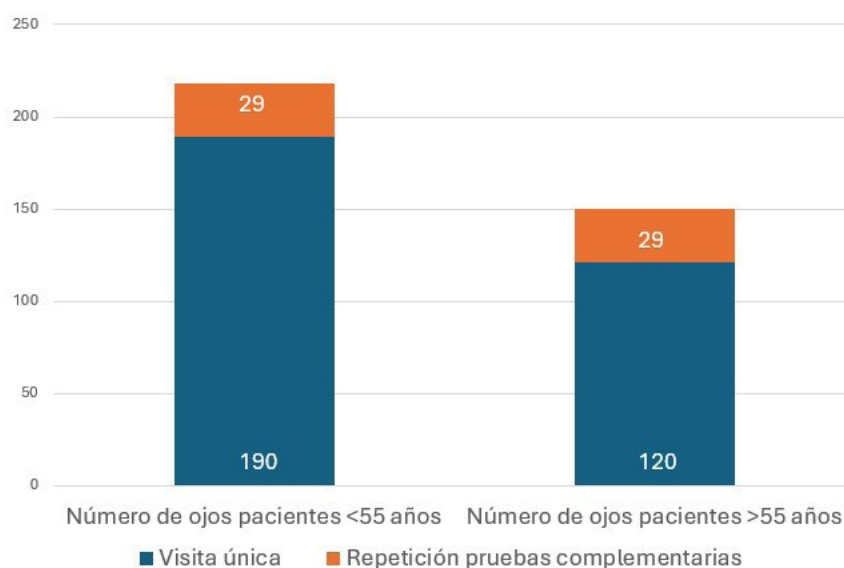
El factor de riesgo para desarrollo de retinotoxicidad más frecuente fue el consumo previo de cloroquina (13.69 %) seguido del consumo diario superior a 2 comprimidos de HCQ (10.95 %).

La media de tiempo de tratamiento de los pacientes con al menos 1 factor de riesgo distinto a la duración de tratamiento para desarrollar retinotoxicidad fue de 8.98 años  $\pm$  0.23 (95% IC: 8.06-8.98, rango 5-10 años),

#### **6.4.2 Resultados del despistaje telemático hospitalario de la retinotoxicidad asociada a antipalúdicos**

Los resultados del despistaje telemático hospitalario de retinotoxicidad se analizaron en función de la edad (mayor o menor a 55 años), para descartar la posible influencia de ésta en la efectividad de la metodología del protocolo hospitalario.

La **figura 34** muestra los resultados tras la primera visita con enfermería para la realización de las pruebas establecidas en primera instancia para el cribado. La visita única fue posible en 190 ojos de pacientes menores de 55 años y en 120 ojos de pacientes mayores de 55 años, es decir, en 155 pacientes del total (84.23 %). No obstante, se precisó de una segunda visita para realizar alguna de las pruebas complementarias oftalmológicas (CV, OCT y/o AFF) en 29 ojos de pacientes menores de 55 años y 29 ojos de pacientes mayores de 55 años. En estos pacientes la edad influyó la necesidad de repetición de las pruebas (Test de Fisher,  $p=0.0013$ ).



**Figura 34.** Resultados tras primera visita de pruebas complementarias.

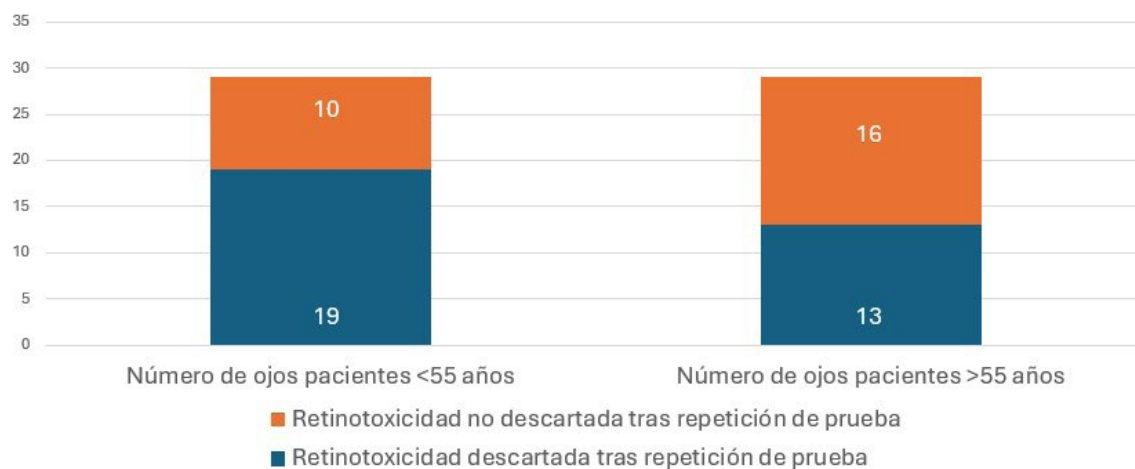
La prueba complementaria más repetida fue el CV (20 ojos de pacientes menores de 55 años y 32 ojos de pacientes mayores de 55 años), seguida de la AFF y la OCT.

La **figura 35** muestra los resultados de las pruebas complementarias una vez repetidas en segunda visita. Se muestran los resultados en función de la edad (menor o mayor de 55 años) para analizar la posible influencia de esta en la ejecución de las pruebas complementarias.

En 19 ojos de pacientes menores de 55 años se descartó retinotoxicidad y se justificaron las alteraciones encontradas por miopía y espectro paquicoroideo mientras que en 10 no se pudo confirmar el diagnóstico a pesar de la repetición de la prueba.

En 13 de los ojos de pacientes mayores de 55 años se descartó finalmente retinotoxicidad y en 16 persistía la duda diagnóstica (signos sugestivos de toxicidad, falta de colaboración o por otras patologías como DMAE, miopía o espectro paquicoroideo).

El diagnóstico tras la repetición de las pruebas complementarias oftalmológicas no estuvo influenciado por la edad (Test de Fisher,  $p=0.09$ ).



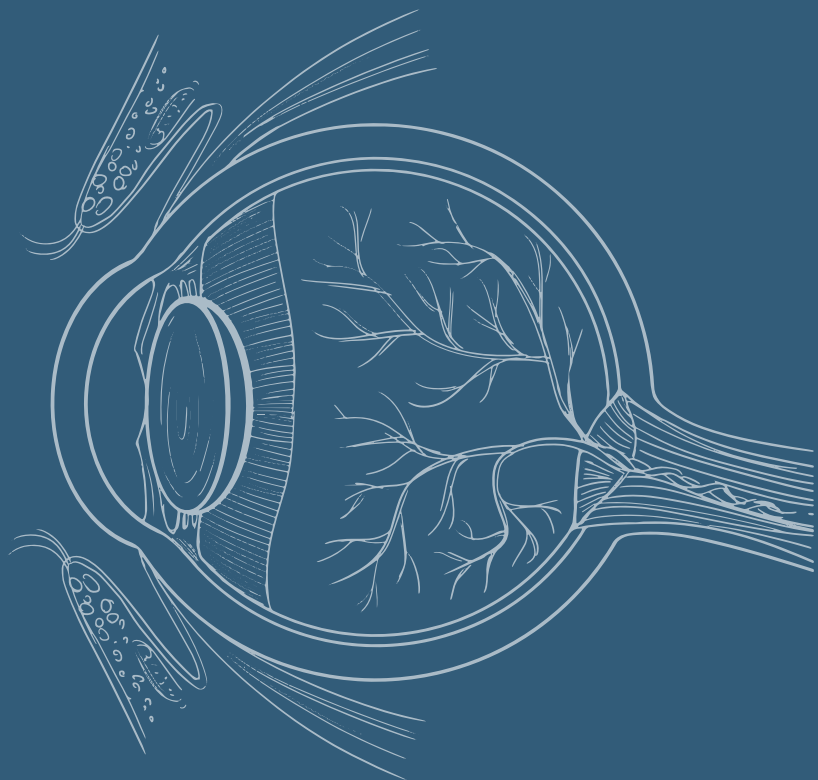
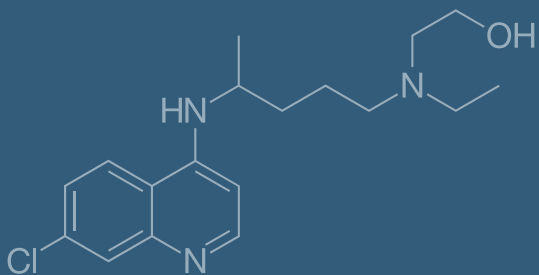
**Figura 35.** Resultados tras repetición de pruebas complementarias.

Del total de los 26 ojos en los que no pudo ser confirmada la retinotoxicidad mediante la repetición de las pruebas complementarias, el ERG-mf fue indicado en 13 pacientes, confirmándose la retinotoxicidad en 7 de ellos tras la valoración conjunta con el resto de las pruebas complementarias.





## 7. DISCUSIÓN







## 7 DISCUSIÓN

### 7.1 DISCUSIÓN PROYECTO 1

Tanto el LES como la HCQ pueden producir cambios a nivel de la coroides. Sin embargo, es difícil diferenciar quién es responsable de estas variaciones anatómicas en la coroides debido a que la HCQ es el tratamiento estándar en pacientes con LES<sup>66,237</sup>, y actualmente todos los pacientes son tratados con este fármaco desde el momento del diagnóstico.

En este estudio<sup>238</sup>, se ha tratado de cuantificar el GC de pacientes con LES y dilucidar aquellos factores que tienen una influencia importante en éste. Los tres grupos de estudio fueron comparables en edad, PIO, LA y equivalente esférico. Todos estos son factores que pueden influir en el GC por lo que la ausencia de diferencias entre grupos hace que estos sean más comparables en relación con la posible influencia de otros factores como el tratamiento. Además, ninguno de los pacientes presentó coriorretinopatía por LES o retinotoxicidad por HCQ, por lo que los cambios observados entre grupos se podrían deber al uso del fármaco.

Los controles mostraron una distribución del GC compatible con lo publicado previamente<sup>239</sup>, con valores más bajos en la región nasal y más gruesos en los sectores temporal y superior. Ambos grupos de pacientes con LES también mantuvieron este patrón de distribución del GC.

Los pacientes con LES y menos de 5 años de tratamiento con HCQ mostraron un mayor GC en comparación con los controles sanos en los sectores corioideo central, nasal y superior ( $p=0.039$ ,  $0.006$  y  $0.019$ ). Sin embargo, no hubo diferencias entre pacientes sanos y con LES con más de 5 años de tratamiento con HCQ. La mayor diferencia en el GC se encontró en el sector corioideo nasal ( $55.89 \pm 17.77 \mu\text{m}$  en el sector interno nasal y  $52.78 \pm 16.97 \mu\text{m}$  en el sector externo nasal) que es, de hecho, el sector corioideo más adelgazado en el grupo control.

Los pacientes con LES y más de 5 años de tratamiento mostraron un menor GC en comparación con los pacientes con menos de 5 años de tratamiento, en algunos sectores coroides (interno superior y externo inferior:  $p=0.046$ ,  $p=0.038$ ). La actividad de la enfermedad es probable que no sea la responsable de este adelgazamiento porque no hubo diferencias en las escalas de actividad de la enfermedad (que miden la actividad crónica y aguda) en ambos grupos. Por esta razón planteamos la hipótesis de que la HCQ pueda estar relacionada con el menor grosor coroidal del grupo 2 (pacientes con LES y más de 5 años de tratamiento con HCQ), como también fue descrito por Ahn *et al.*<sup>135</sup>, pero en pacientes con retinotoxicidad establecida.

El análisis del GC en pacientes con LES ha mostrado resultados controvertidos en diferentes estudios hasta el momento. Esto probablemente se debe a que estos estudios analizan de forma independiente la influencia de la enfermedad y del tratamiento.

Entre aquellos autores que han estudiado el GC en LES centrándose en la enfermedad, la mayoría ha encontrado un aumento del GC en pacientes con LES y lo han atribuido a una inflamación coroidal subclínica producida por mediadores inflamatorios o a un aumento de la permeabilidad vascular coroidal<sup>215,216,240</sup>. Nuestros resultados apoyan esta premisa con los datos obtenidos en ambos grupos de pacientes con LES, aunque los valores de GC en nuestra población de estudio fueron más moderados que en otras publicaciones. Esto probablemente se debe a que las escalas de actividad y daño en los pacientes de nuestro estudio fueron muy bajas y es por ello por lo que los valores del GC se acercan más a los de la población sana. Por el contrario, Altinkaynak *et al.* encontraron una disminución del GC en pacientes con LES y atribuyeron este adelgazamiento a la isquemia y atrofia coroidal<sup>214</sup>, sin considerar otros factores como la posible influencia del tratamiento, el estadio de la enfermedad o la duración de esta. El hecho de que ambos grupos de pacientes con LES en nuestro estudio no tengan diferencias significativas en cuanto a la actividad de la enfermedad y que los niveles de esta sean bajos, hace que ambos grupos sean más comparables en relación con la posible influencia de la HCQ en el GC.

Nuestros datos sugieren que tras 5 años de tratamiento con HCQ, el GC es menor en pacientes con LES. Ahn *et al.* encontraron también un menor GC y degeneración coriocapilar en aquellos pacientes con retinopatía por HCQ en comparación con pacientes tratados con HCQ sin retinopatía establecida, siendo el primer estudio en sugerir la influencia de la HCQ sobre la coroides<sup>135</sup>. Sin embargo, en ese estudio también incluyeron pacientes con artritis reumatoide, enfermedad que se ha asociado a un GC coroidal disminuido<sup>218</sup>. Recientemente, Polat *et al.* han encontrado una disminución del GC en pacientes con artritis reumatoide tratados con HCQ, sin analizar la posible influencia de la enfermedad sobre la coroides<sup>217</sup>. Por otro lado, Karti *et al.* analizaron los efectos de la HCQ sobre la coroides en pacientes con artritis reumatoide después de un año de tratamiento, encontrando un aumento del GC después del tratamiento, pero asumiendo que era una diferencia sin significación clínica<sup>218</sup>. La **tabla 23** resume los resultados de todos estos estudios.

Nuestro estudio mostró correlaciones negativas bajas y moderadas entre el GC y la edad o la LA en algunos sectores. Esto es consistente con estudios previos en población sana<sup>241</sup> y pacientes con LES<sup>213,214</sup>. Además, no existieron diferencias significativas entre los tres grupos en relación con estos parámetros, lo que convierte a la población en estudio en homogénea para detectar la posible influencia de otros factores. Uno de los criterios de exclusión del estudio fue una LA superior a 26 mm, ya que es un factor que puede tener influencia en el GC.

A pesar de no encontrar diferencias en las escalas de actividad de la enfermedad entre pacientes con LES, encontramos asociación entre el GC y los parámetros de actividad de la enfermedad (negativo para la puntuación LIT y Anti-dsDNA, y positivo para plaquetas, PCR y leucocitos). Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que relaciona el GC con la actividad de la enfermedad a través de parámetros analíticos e inmunológicos. Otros autores como Ağın *et al.* intentaron encontrar asociaciones del GC con la puntuación SLEDAI y los parámetros inmunológicos, pero no encontraron correlaciones significativas<sup>216</sup>. De manera similar al estudio de Braga *et al.*<sup>215</sup>, no hemos encontrado ninguna asociación entre la duración de la enfermedad y el GC. Sin embargo, Altinkaynat *et al.* encontraron una correlación negativa entre el GC y la duración de la enfermedad<sup>214</sup>.

Encontramos correlaciones positivas entre la actividad de la enfermedad (puntuación SLEDAI) y la dosis de HCQ, ya que la dosis de HCQ puede depender de la actividad del LES<sup>242</sup>. Esto podría estar relacionado con el hecho de que algunos parámetros de la actividad de la enfermedad se asociasen a una coroides más delgada. De hecho, la influencia de la actividad como variable predictiva en el GC desapareció en algunos sectores cuando se incluyó la HCQ como variable independiente en el análisis de regresión. Esto significa que la HCQ estaba relacionada con el adelgazamiento en estos sectores coroides (temporal e inferior). Por lo tanto, parece que la coroides muestra respuestas diferentes a la actividad del LES y a la HCQ, y algunos sectores pueden ser más sensibles que otros a la actividad o al tratamiento de la enfermedad. En nuestro estudio, las evaluaciones de actividad y daño obtuvieron puntuaciones muy bajas y, por lo tanto, tuvieron poco impacto desde un punto de vista clínico. Además, no hubo diferencias significativas en estas puntuaciones entre ambos grupos de pacientes con LES. Por lo tanto, la significación de las correlaciones de los parámetros de actividad con el GC en nuestro estudio debe tomarse con cautela, considerando por tanto que pueden tener poca relevancia desde el punto de vista clínico. No obstante, al ser valores bajos de actividad y sin diferencias entre grupos, hacen comparables ambos grupos y muestran la posible influencia de la HCQ sobre el GC. Es decir, el hecho de que la actividad entre ambos grupos de pacientes con LES tenga una puntuación baja según el índice SLEDAI y sin diferencias significativas entre ambos grupos, convierte a la HCQ en un factor de estudio sin confusión a la hora de obtener conclusiones en relación con la influencia de esta en el GC.

Como se ha comentado con anterioridad, otros estudios han observado un adelgazamiento de la coroides en pacientes con retinopatía por HCQ<sup>135</sup>. Dado que ninguno de nuestros pacientes

presentó signos de retinotoxicidad, podemos proponer dos posibles mecanismos por los cuales la HCQ puede causar adelgazamiento de la coroides antes de provocar retinotoxicidad: mecanismo atrófico y mecanismo antiinflamatorio.

Por un lado, la tendencia de la HCQ a unirse a la melanina debido a sus características melanotrópicas<sup>243</sup> podría causar mayor daño en la coroides a nivel local, y por tanto una atrofia coroidea que, en última instancia, provocaría alteraciones en las capas externas de la retina, debido a cambios en la vasculatura coroidea. Esto podría ser un posible factor precipitante de la retinotoxicidad. De hecho, el patrón de afectación coroidea que hemos encontrado en este estudio (más delgada en los sectores temporal e inferior) coincide precisamente en las mismas localizaciones donde se detecta inicialmente la retinopatía por HCQ, por lo que el GC más delgado podría estar de alguna manera correlacionado con la afectación macular encontrada en la retinopatía por HCQ<sup>244</sup>. Polat *et al.* también encontraron que los pacientes en tratamiento con HCQ durante más de 5 años experimentaron una reducción significativa del GC en la región temporal en comparación con el grupo de control<sup>217</sup>.

El otro mecanismo que proponemos es que el adelgazamiento coroideo también podría estar relacionado con el papel antiinflamatorio de la HCQ<sup>66</sup>, causando una disminución del GC que tendería con el tiempo a igualarse con el GC de sujetos sanos.

Todos estos hallazgos sugieren que la afectación coroidea puede ser una etapa inicial de la toxicidad de la HCQ, como parte de una "coroidoretinopatía" por HCQ. Todos estos hallazgos que relacionan el GC con la HCQ, son también respaldados por estudios que han analizado la coroides, pero desde el punto de vista de parámetros puramente vasculares. Así, por ejemplo, Halounai *et al.*<sup>245</sup> han encontrado que el índice coroideo vascular (CVI) y otros parámetros vasculares como el área coroidea total están significativamente reducidos en pacientes con estados avanzados de retinopatía por HCQ en comparación con controles sanos. Del mismo modo, otros autores<sup>246</sup> han encontrado estos mismos hallazgos en pacientes en tratamiento con HCQ, pero sin retinopatía establecida, especialmente en aquellos con dosis acumuladas de fármaco mayores. En este momento, con los datos obtenidos en nuestro estudio, no se puede concluir de forma definitiva que la toxicidad por HCQ comience a nivel coroideo, pero futuros estudios prospectivos serán útiles para comprender el posible papel del análisis o medición de parámetros coroides en la detección y el diagnóstico temprano de la retinopatía por HCQ en estos pacientes ayudándose de todos estos hallazgos que apoyan la existencia de biomarcadores coroides.

Una de las fortalezas de este primer estudio es la realización de mediciones automáticas del GC. Se ha demostrado que las mediciones manuales aumentan la variabilidad<sup>247</sup>. Además, el estudio de la coroides ha sido extensivo, incluyendo todos los sectores de ETDRS y no solo los sectores horizontales de OCT como han realizado otros estudios hasta el momento. Esto ha permitido

entender mejor lo que sucede en cada punto de la coroides en la posible retinotoxicidad, la cual también tiene un patrón de daño muy característico. También se tiene en cuenta la actividad de la enfermedad en ambos grupos de pacientes con diferentes métodos de clasificación, lo que ha permitido establecer la posible influencia de la HCQ en los cambios coroideos en ambos grupos. Es por tanto la homogeneidad de los pacientes con LES en relación con parámetros como la actividad de la enfermedad, una de las principales fortalezas de este estudio.

**Tabla 23.** Resumen de estudios sobre GC en pacientes con LES o en tratamiento con HCQ.

Referencia	Objetivo	Metodología	Resultados	Limitaciones
Ferreira <i>et al.</i> <sup>240</sup>	Evaluar el GC en enfermedades autoinmunes sistémicas	75 pacientes con enfermedades autoinmunes (43 pacientes con LES) vs. 80 controles sanos	Mayor GC en LES que en controles. No influencia de HCQ en GC	GC medido en un solo meridiano horizontal
Braga <i>et al.</i> <sup>215</sup>	Evaluar el GC en pacientes con LES y nefritis	15 pacientes con nefritis lúpica vs. 15 pacientes con LES sin nefritis y 15 controles sanos	GC aumentado en LES con nefritis	Reajuste manual de la medida del GC. Influencia de la HCQ no valorada
Ağın <i>et al.</i> <sup>216</sup>	Evaluar el GC en pacientes con LES juvenil	21 pacientes con LES juvenil vs. 21 controles sanos	GC mayor en LES juvenil. No correlación con parámetros inmunológicos	GC medido de forma manual
Altinkaynak <i>et al.</i> <sup>214</sup>	Evaluar el efecto del LES en el GC	58 pacientes con LES vs. 58 controles sanos	GC adelgazado en pacientes con LES	Influencia de la HCQ no valorada
Dias-Santos <i>et al.</i> <sup>213</sup>	Evaluar el GC en pacientes con LES	68 pacientes con LES vs. 50 controles sanos	GC adelgazado en pacientes con LES	Resultados sin significación estadística
Lee <i>et al.</i> <sup>248</sup>	Evaluar la relación entre el GC y la actividad en pacientes con LES	24 pacientes con LES vs. 13 controles sanos	GC aumentado en pacientes con actividad elevada de enfermedad	Medición del GC en un solo meridiano horizontal. Influencia de la HCQ no valorada
Ferreira <i>et al.</i> <sup>249</sup>	Conocer el estatus coroideo de pacientes con LES	20 pacientes con LES vs. 20 controles sanos	No diferencias de GC entre grupos. Correlación negativa con la duración de la enfermedad	Influencia de la HCQ no valorada
Khadka <i>et al.</i> <sup>250</sup>	Caracterizar el GC en LES	51 pacientes con LES vs. 51 controles sanos	GC disminuido en pacientes con LES con manifestaciones oftalmológicas. GC aumentado en pacientes con LES sin manifestaciones oftalmológicas	Influencia de la HCQ no valorada

Referencia	Objetivo	Metodología	Resultados	Limitaciones
Ahn <i>et al.</i> <sup>135</sup>	Evaluar el GC en pacientes en tratamiento con CQ	20 pacientes con LES o artritis reumatoide con retinopatía por HCQ vs. 104 sin retinopatía por HCQ	GC adelgazado en pacientes con retinopatía por HCQ	Pacientes con distintas enfermedades autoinmunes
Karti <i>et al.</i> <sup>218</sup>	Evaluar el GC en pacientes con artritis reumatoide y los efectos a corto plazo del tratamiento con HCQ	30 pacientes con artritis reumatoide (antes y después de 1 año de tratamiento con HCQ) vs. 30 controles sanos	GC adelgazado en pacientes con artritis reumatoide. GC aumentado después de 1 año de tratamiento	GC medido de forma manual
Polat <i>et al.</i> <sup>217</sup>	Investigar si el GC estaba afectado en pacientes en tratamiento con HCQ	59 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con HCQ vs. 39 controles sanos	GC subfoveal adelgazado en pacientes en tratamiento con HCQ. Adelgazamiento en sector temporal en pacientes en tratamiento con HCQ durante más de 5 años	GC medido manualmente en una sola sección horizontal. Cribado de retinotoxicidad realizando exclusivamente con OCT. No se tiene en cuenta la influencia de la enfermedad

GC= grosor coroideo; LES= lupus eritematoso sistémico; HCQ= hidroxiclороquina; CQ= cloroquina; OCT= tomografía de coherencia óptica.

## 7.2 DISCUSIÓN PROYECTO 2

El LES se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria de carácter crónico y multisistémica. Estas características hacen que diferentes órganos y sistemas se vean afectados en el transcurso de la enfermedad, siendo uno de ellos el ojo. Como ya se ha mencionado con anterioridad son múltiples las manifestaciones a nivel oftalmológico de esta enfermedad<sup>35</sup>, pero destacan por sus implicaciones pronósticas, las que ocurren a nivel de retina y coroides: la retinopatía y coroidopatía lúpica. Se trata de dos importantes entidades que cuando aparecen indican actividad importante de la enfermedad y se han correlacionado con la afectación renal y del sistema nervioso central de estos pacientes<sup>34,44</sup>. Recientemente otra manifestación a nivel retiniano se ha descrito en esta patología, como son los depósitos similares a drusas (DSD)<sup>45</sup>. Estos depósitos no parecen estar relacionados con la actividad de la enfermedad y, sus implicaciones, aún se desconocen. No obstante, en ocasiones, la presencia de DSD ha dificultado el diagnóstico de retinotoxicidad por HCQ en estos pacientes, suponiendo en muchos casos un reto de diagnóstico diferencial para el oftalmólogo encargado del cribado de esta patología<sup>251</sup>.

En este estudio, se han caracterizado mediante pruebas de imagen multimodal los DSD en pacientes con LES, buscando posibles asociaciones con parámetros sistémicos de la enfermedad y con el tiempo de evolución de la misma, con el fin de definir mejor esta nueva entidad, así como sus posibles implicaciones.

Los tres grupos de estudio (pacientes con LES y menos de 5 años de enfermedad, pacientes con LES y más de 5 años de enfermedad y controles sanos) fueron homogéneos en relación con los parámetros oftalmológicos generales y sin diferencias significativas entre ellos. Todos los participantes incluidos en el estudio fueron menores de 55 años, para descartar que el hallazgo de los DSD estuviera relacionado con la presencia de una DMAE temprana, la cual, por definición, aparece en edades superiores a este límite<sup>235</sup>. Además, en todos los pacientes se descartaron anomalías en los niveles de vitamina A sérica, dado que su déficit se ha asociado con depósitos hiperreflectivos subretinianos<sup>252</sup>. El tiempo de evolución de la enfermedad (mayor o menor a 5 años desde el diagnóstico) fue seleccionado como criterio para configurar ambos grupos de estudio de pacientes con LES con el fin de analizar la influencia del tiempo de evolución en el desarrollo de alteraciones retinianas. Se ha demostrado que, en ese período de tiempo, la actividad de la enfermedad disminuye, pero comienzan a aparecer los primeros signos de daño orgánico<sup>232,233</sup>. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio mostró tener daño retiniano secundario al tratamiento con HCQ en el cribado de retinotoxicidad.

Los DSD fueron detectados en exclusividad en el grupo de pacientes con una evolución mayor a 5 años de LES, siendo el tiempo de evolución de la enfermedad, la única diferencia presente entre ambos grupos de pacientes. Este hallazgo es consistente con lo publicado en otros estudios

previos. En el estudio de Invernizzi *et al.*<sup>45</sup>, pese a no analizar la posible correlación entre la duración de la enfermedad con la aparición de DSD, encontraron que la media de duración de la enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio fue de  $17.48 \pm 9.1$  años, es decir, un tiempo muy superior a los 5 años que utilizamos como criterio temporal en nuestro estudio y a partir del cual encontramos los DSD en pacientes con LES. Por su parte, Ham *et al.*<sup>47</sup> sí que encuentran un mayor número de DSD y de mayor tamaño en aquellos pacientes con una evolución mayor a 5 años de LES, aunque esta diferencia solo fue estadísticamente significativa en los pacientes con LES y nefropatía asociada, no encontrando en nuestro estudio esa asociación. Por último, Kukan *et al.* no analizan en su estudio la duración de la enfermedad en los pacientes con LES, pero la duración del tratamiento sí que fue mayor en el grupo de LES con DSD en comparación del grupo sin DSD (7.4 vs. 5.3 años de tratamiento con HCQ)<sup>48</sup>.

La prevalencia global (sumando grupo 1 y grupo 2,  $n=77$ ) de DSD en pacientes con LES (18.8 %) fue algo menor en nuestro estudio que en otros previos (40 % en el estudio de Invernizzi *et al.*<sup>45</sup>, donde se analizaron un total de 60 pacientes con LES y 77 % en el de Ham *et al.*<sup>47</sup> donde se analizaron 65 pacientes con LES), hecho probablemente motivado por los bajos tamaños muestrales de todos los estudios. El índice de actividad SLEDAI, así como los principales parámetros analíticos e inmunológicos que determinan la actividad de la enfermedad (VSG, PCR, C3, C4 y Anti-dsDNA) fueron similares entre los pacientes del grupo 2 sin DSD y los que, si tenían DSD, lo que nos permite la comparación entre los subgrupos. Aunque el índice de daño orgánico SLICC sí que fue mayor en el subgrupo de más de 5 años de enfermedad y presencia de DSD, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin DSD, siendo en ambos subgrupos un índice bajo ( $0.74 \pm 0.98$  en pacientes sin DSD,  $1.36 \pm 2.37$  pacientes con DSD,  $p=0.171$ , valores límite del índice=0-47). Todo ello, sumado a la ausencia de correlación con la edad, sugiere que la presencia de los DSD en pacientes con LES podría considerarse un biomarcador de daño orgánico subclínico y crónico que puede detectarse con pruebas oftalmológicas no invasivas antes de que exista daño orgánico evidenciable en otros órganos.

Los DSD en pacientes con LES fueron descritos por primera vez por Baglio *et al.*<sup>44</sup> mediante AVI en pacientes con LES y glomerulonefritis en los que encontraron zonas de hipercianescencia precoz localizada similar a las drusas. Estos autores postularon que podría existir relación entre estos hallazgos retinianos y la afectación renal, sugiriendo que la realización de esta prueba y la positividad de estos hallazgos podría indicar la necesidad de biopsia renal en estos pacientes.

Un estudio posterior publicado por Invernizzi *et al.*<sup>45</sup> concluyó que la presencia de DSD en pacientes con LES era independiente del daño renal y que estas alteraciones podían ser detectadas y mejor definidas mediante OCT. Pese a no existir asociación con el daño renal, estos autores concluyeron que los pacientes con LES y glomerulonefritis asociada tienen un mayor número de DSD por ojo y los describieron como de mayor tamaño. Sugieren que la aparición de los DSD en estos pacientes pueda estar relacionada con la vía del complemento, la cual juega un papel



fundamental en el desarrollo del LES y de la fisiopatología de las drusas<sup>6</sup>. Proponen, a la vez, que estos hallazgos pudieran estar relacionados con la entidad denominada nefropatía lúpica silente, caracterizada por niveles de complemento sérico por debajo de la normalidad y glomerulonefritis demostrada histológicamente, pero sin repercusión clínica. No obstante, una de las limitaciones de este estudio es que el análisis del complemento se realiza mediante una medición binaria: depleción sérica del complemento ausente o presente.

Continuando con la posible relación con la vía del complemento, Ham *et al.*<sup>47</sup> propusieron que los DSD en el LES podrían ser el resultado del depósito de complejos inmunes circulantes en la retina con activación local del complemento. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que los DSD eran más numerosos y grandes en pacientes con LES con una tasa de filtrado glomerular por debajo de 90 ml/min o nefritis lúpica de clase IV. Este hallazgo, y la presencia de estructuras similares en pacientes con glomerulopatías mediadas por complemento<sup>253</sup>, les hace sugerir que la vía del complemento (en concreto, el factor H del complemento o CFH) puede ser una diana terapéutica para el tratamiento del LES, especialmente si existe daño renal. No obstante, este estudio caracteriza los DSD únicamente mediante retinografías y no considera el perfil analítico e inmunológico de estos pacientes. La correcta caracterización de estas estructuras oculares requiere, para un correcto diagnóstico diferencial, pruebas más sensibles como la OCT, no siendo válido para su estudio la utilización aislada de retinografías.

En nuestro estudio hemos analizado la presencia de DSD en pacientes con LES buscando una posible asociación con parámetros analíticos e inmunológicos, superando los análisis que realizan los estudios mencionados con anterioridad al no tener en consideración estos parámetros. La presencia de nefropatía, demostrada mediante estudio histológico, no mostró influencia con la presencia de los DSD en los pacientes con esta afectación en nuestro estudio. Del mismo modo, los niveles de creatinina sérica o la tasa de filtrado glomerular tampoco tuvieron influencia con estas estructuras, a diferencia a lo que defienden Ham *et al.* en su trabajo<sup>47</sup>. El hecho de no encontrar correlación de estos parámetros renales con los DSD en nuestro estudio puede estar motivado por el pequeño tamaño muestral o por la detección más sensible que realiza el OCT de los DSD en comparación con los retinógrafos y que por lo tanto estemos ante estadios subclínicos de afectación renal. El análisis del complemento en nuestro estudio se realizó mediante una medida continua no dicotómica, estudiando los niveles séricos de C3 y C4, los cuales tampoco mostraron influencia con la presencia de DSD. En el análisis que realizamos dentro del grupo 2 entre pacientes sin DSD y pacientes con DSD, los niveles de complemento sérico si qué fueron más bajos en los que tenían DSD, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, como muestra la **tabla 16** (C3= 82.6 ± 25.3 mg/dl grupo 2 sin DSD vs. C3=79.97 ± 19.2 mg/dl grupo 2 con DSD, p=0.724).

Continuando con la hipótesis sugerida por Invernizzi *et al.*<sup>45</sup> sobre la nefropatía lúpica silente, hemos analizado el perfil inmunológico de estos pacientes con DSD. La nefropatía lúpica silente

se ha asociado con niveles más bajos de determinados anticuerpos como los anti-RNP<sup>254</sup>, niveles bajos de complemento y títulos elevados de anticuerpos Anti-SM<sup>255</sup>. Ninguno de los anticuerpos analizados en nuestro estudio mostró influencia con la presencia de DSD, incluido el anticuerpo anti-RNP ( $p=0.054$ ) y los anti-SM ( $p=0.401$ ). Es probable que estos hallazgos estén influenciados por el tamaño muestral pequeño del estudio.

Pero, además de las posibles asociaciones de estas estructuras con daño renal o con la vía del complemento, otros autores han postulado que los DSD pudieran servir como un biomarcador de un estado más activo de la enfermedad. Kukan *et al.*<sup>48</sup> encontraron una reducción del índice coroideo vascular (CVI) y un adelgazamiento de la capa de células fotorreceptoras en pacientes con DSD. Estos hallazgos sugieren, según los autores, una correlación entre los DSD y la progresión del proceso inflamatorio en el curso del LES, que acaba provocando una degeneración de la retina. No obstante, una de las limitaciones que asumen estos autores es no haber analizado una posible correlación con índices de actividad de la enfermedad.

La **tabla 24** recopila las diferentes características de los estudios publicados hasta la fecha en relación con los DSD.

**Tabla 24.** Resumen de estudios de DSD en pacientes con LES.

Referencia	Objetivo	Metodología	Resultados	Limitaciones
Baglio <i>et al.</i> <sup>44</sup>	Evaluar las anomalías coroideas relacionadas con la nefritis lúpica	9 pacientes con LES y afectación renal vs. 7 pacientes con LES sin afectación renal	DSD en todos los pacientes con LES y afectación renal mediante AVI. Se propone AVI como prueba de cribado para pacientes con LES	No consideran pruebas no invasivas como OCT para la detección de DSD
Invernizzi <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Determinar la prevalencia de DSD en pacientes con LES sin y con glomerulonefritis	30 pacientes con LES y glomerulonefritis vs. 30 pacientes con LES sin glomerulonefritis	DSD independientes del daño renal. LES y daño renal tienen DSD más numerosos y grandes	Consideran los niveles de complemento como una variable dicotómica
Kuak <i>et al.</i> <sup>48</sup>	Analizar las características morfológicas de los DSD en pacientes con LES	16 pacientes con LES y DSD vs. 16 pacientes con LES sin DSD	CVI reducido en pacientes con LES y DSD. DSD como posible biomarcador de un estado más activo de la enfermedad	No estudio de correlación con escalas de actividad o daño de la enfermedad
Ham <i>et al.</i> <sup>47</sup>	Confirmar que los DSD son más frecuentes en LES que controles y determinar su significación clínica	65 pacientes con LES vs. 65 controles	DSD más numerosos y grandes si TFG<90 o nefritis clase IV. DSD como posible consecuencia de depósitos inmunes circulantes con activación local del complemento	Estudio de DSD exclusivamente con retinografías. No consideran el perfil analítico ni inmunológico de los pacientes

DSD= depósitos similares a drusas; LES= lupus eritematoso sistémico; AVI= angiografía con verde de indocianina; OCT= tomografía de coherencia óptica; TFG= tasa de filtrado glomerular.

Teniendo en cuenta todos estos hallazgos de los estudios previos, así como nuestros resultados, sugerimos que la significación clínica de los DSD en pacientes con LES sea la de un biomarcador subclínico de daño orgánico, dada su aparición más frecuente cuando han transcurrido más de 5 años de enfermedad en pacientes en los que no presentan ningún otro daño sistémico, al menos evidenciado en los índices estudiados. La posible asociación con daño renal deberá ser clarificada con un diseño longitudinal para evaluar si estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir alteraciones en este órgano, al existir una anatomía muy similar tanto en el glomérulo como en el complejo coriocapilar-membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina.

Dado que en el cribado de la retinotoxicidad es frecuente la realización de OCT macular, es necesario definir y conocer las características anatómicas de estos DSD, para evitar confundirlos con otras alteraciones retinianas. Podemos considerar los DSD de pacientes con LES dentro del espectro de patologías que cursan con drusas-no DMAE. En este sentido debemos destacar las distrofias maculares como las drusas dominantes<sup>256,257</sup> y la distrofia de Sorsby<sup>257</sup>, enfermedades sistémicas como el déficit de vitamina A<sup>252</sup> o el pseudoxantoma elástico<sup>258</sup>, o las enfermedades sistémicas mediadas por la vía del complemento como las glomerulopatías C3<sup>253,259</sup> o la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>259</sup>. El LES estaría incluido en este último grupo de enfermedades mediadas por la vía del complemento y, de hecho, nuestros hallazgos se sitúan en la línea de los encontrados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en los que se ha estudiado que las drusas están asociadas con una duración más prolongada de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones<sup>259</sup>.

Las características anatómicas definidas en nuestro estudio en relación con los DSD son la bilateralidad en casi la mitad de los casos (42 %) y un conteo mayor de 10 DSD en el polo posterior. Estos hallazgos son similares a los obtenidos en el estudio de Ham *et al.* con una bilateralidad del 51 %<sup>47</sup>. Además, los DSD de estos pacientes no tienen localización subfoveal, al contrario de lo que suele ocurrir en pacientes con DMAE<sup>235</sup>. Esta localización característica también es apoyada por el estudio de Invernizzi *et al.*<sup>45</sup>, quienes justifican esta peculiar distribución de los DSD con respecto foveal debido al flujo sanguíneo centrípeto de la coriocapilar, que provoca una dispersión de los factores del complemento de la región central de alto flujo. No obstante, en el estudio de Ham *et al.*<sup>47</sup> se observa afectación foveal en un 54 % de los casos; sin embargo, en este estudio se incluyen pacientes con edades superiores a los 55 años, lo cual podría ser un factor de confusión por poder presentar ya drusas asociadas al envejecimiento. El método de imagen multimodal más efectivo en nuestro estudio para encontrar estos hallazgos fue el OCT, capaz de definir diferentes fenotipos, siendo el más frecuente el tipo 1: elevaciones convexas múltiples del EPR con contenido iso-hiporreflectivo. Por último, recientemente se han estudiado las características funcionales de la retina de los pacientes con LES y DSD, analizando los hallazgos encontrados en el ERG-mf. Estos autores llegan a la conclusión de que, pese a que los DSD provocan un aumento estructural del grosor central de la retina, no tienen repercusión en la función retiniana mediada por conos

en el ERG-mf<sup>46</sup>. Este hecho difiere de lo que ocurre con las drusas en la DMAE, donde sí que se han encontrado alteraciones a nivel funcional en el ERG-mf debido probablemente a una disfunción en las vías de los conos y una interferencia de las drusas en células bipolares y fotorreceptores<sup>260</sup>. Todas estas características (**tabla 25**) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial con otro tipo de drusas y enfermedades, así como a evitar errores diagnósticos relacionados con la retinopatía por HCQ.

**Tabla 25.** Características diferenciales de los DSD en pacientes con LES.

Características de DSD en LES
Pueden aparecer en edades inferiores a los 55 años
Asociadas a LES con o sin nefropatía
Asociadas a una mayor duración de la enfermedad
Bilaterales y con respeto subfoveal
Fenotipo 1 es el más frecuente (elevaciones convexas múltiples del EPR, contenido iso-hiporreflectivo), seguido del fenotipo 2 (elevación convexa solitaria del EPR o zona de interdigitación)
OCT mejor método diagnóstico para su detección
No alteraciones funcionales en ERG-mf

*DSD= depósitos similares a drusas; LES= lupus eritematoso sistémico; EPR= epitelio pigmentario de la retina; OCT= tomografía de coherencia óptica; ERG-mf=electrorretinograma multifocal*

## 7.3 DISCUSIÓN PROYECTO 3

Dentro de las pruebas de cribado de retinotoxicidad por HCQ, el ERG-mf supone, en muchas ocasiones, la última herramienta en el proceso diagnóstico que permite descartar o confirmar la sospecha<sup>261</sup>. Tanto las recomendaciones actuales de la AAO como de RCOphth<sup>149</sup>, la consideran una prueba de segunda línea y no de cribado, estando justificada su realización en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas tras las pruebas de primera línea (OCT, CV y AFF) o en el caso de no existir concordancia entre los resultados de estas. Se trata de una prueba funcional, al igual que el campo visual, pero dotada de una mayor objetividad que esta, debido a que no depende tanto de la colaboración del paciente para la obtención de unos resultados valorables. Existen estudios que afirman que los cambios estructurales en la retinopatía por HCQ son previos a los cambios funcionales y por ello la recomendación de comenzar las pruebas de cribado con la realización de un OCT. No obstante, otros estudios apuntan a que los cambios funcionales pueden suceder antes de que el daño estructural sea visible<sup>117</sup>.

Pese a que el ERG-mf es un método objetivo y funcional para la detección de retinopatía por HCQ, existen una serie de limitaciones inherentes a su naturaleza que lo convierten en una prueba de segunda línea en estos programas de cribado<sup>149</sup>. Una limitación es la disponibilidad de la prueba, al no poder ser utilizada en todos los centros y requerir facultativos especializados para su correcta interpretación. Por otro lado, es una prueba que requiere un tiempo extenso para su correcta realización a cada uno de los pacientes.

En este estudio se ha analizado la concordancia entre dos métodos de interpretación de los hallazgos del ERG-mf en pacientes con sospecha de retinotoxicidad por HCQ, con el fin de dotar de mayor objetividad y mejorar la toma de decisiones en los cribados de retinotoxicidad actuales. Esta toma de decisiones requiere de la mayor robustez posible, sobre todo en patologías como el LES, dado que la HCQ es el único tratamiento que ha demostrado un aumento de supervivencia en los mismos<sup>66</sup> y, por ello, la decisión final de continuar o suspender el fármaco debe estar basada en decisiones objetivamente fundadas, y siempre valorando el balance riesgo-beneficio junto con el médico prescriptor del fármaco. Se consideró analizar los resultados en primer lugar con la interpretación estándar, por ser la más extendida en los programas de cribado y estudiar la concordancia con el método de RR, por ser un método más novedoso.

El análisis del ERG-mf mediante dos métodos distintos mejora el rendimiento diagnóstico de la prueba en este estudio. En todos los casos en los que no existieron alteraciones según la interpretación estándar, tampoco se encontraron alteraciones compatibles según el método de RR (concordancia del 100 %). En estos casos, la concordancia entre ambas interpretaciones permitió descartar con mayor seguridad la retinotoxicidad y, por tanto, evitar que el paciente discontinuara el tratamiento pese a las alteraciones dudosas en el resto de las pruebas complementarias.

Por otro lado, en los casos en los que sí existían alteraciones en la interpretación estándar y estas fueron concordantes con los hallazgos obtenidos mediante el método de RR, se decidió retirar el tratamiento pues la concordancia de ambas pruebas apoyó la sospecha de retinotoxicidad. La única excepción fue el caso 4, en el que se decidió que podía continuar con el tratamiento y se proponía repetición de pruebas pasado un tiempo prudencial dado que los resultados podían estar alterados por la ptosis que sufría el paciente.

En los casos en los que pese a existir alteraciones según la interpretación estándar, estos resultados no fueron concordantes con los hallazgos obtenidos según el método de RR, la decisión de continuar o retirar el tratamiento se basó en la valoración conjunta del resto de pruebas, factores de riesgo y duración del tratamiento.

La interpretación estándar del ERG-mf define la retinotoxicidad por HCQ como una reducción de la amplitud a nivel paracentral y/o una prolongación del tiempo implícito. La medición de la amplitud de forma aislada es variable y puede estar sesgada de forma secundaria por el proceso de registro eléctrico. La metodología utilizada por el método de ratios de anillo propuesta por Lyons *et al.*<sup>147</sup> supera las dificultades inherentes a la interpretación estándar, que puede arrojar defectos no congruentes como los mostrados en los casos 3, 7 y 10 de la [tabla 20](#) del proyecto 3, casos en los que la interpretación del ERG-mf muestra alteraciones no específicas de retinotoxicidad por HCQ, como son las alteraciones a nivel temporal o periférico. El método de RR compara los valores de diferentes anillos paracentrales concéntricos a la fóvea con el valor de la actividad eléctrica de esta. De este modo, lo que era considerado como una alteración en el ERG-mf por la interpretación estándar en estos ejemplos, no es reconocida como alteración mediante el método de RR al tener una visión más global de la actividad eléctrica retiniana y proporcionar, además, valores normales según distintas franjas de edad, pues los valores de la actividad eléctrica de la retina pueden cambiar en función de la edad del paciente.

La importancia de utilizar dos métodos de interpretación para valorar los resultados del ERG-mf en casos sospechosos, viene respaldada por diferentes limitaciones que puede tener esta prueba en una población con unas características determinadas, como es la que forma parte de los cribados de retinotoxicidad por HCQ. Se ha demostrado que existe una gran variabilidad test-retest en usuarios de HCQ, lo cual hace necesario realizar y repetir varias pruebas antes de tomar la decisión de suspender el fármaco basándose únicamente en una reducción de amplitud aislada que puede estar influenciada por la variabilidad de la prueba<sup>262</sup>. Esta variabilidad, en ocasiones, puede ser debida a la habilidad técnica de la persona que realiza o supervisa la prueba<sup>262</sup>. Por otro lado, existen consideraciones técnicas del ERG-mf que deben ser tenidas en cuenta al estudiar pacientes con HCQ, como es el promediado especial. Se trata de un método utilizado en el análisis de las respuestas del ERG a las variaciones y asimetrías espaciales. Se ha demostrado que debe evitarse su uso en el análisis de ERG-mf de pacientes en tratamiento con HCQ, pues puede tener cierto efecto

en los valores de los diferentes anillos, y afectar así a la interpretación de resultados<sup>263</sup>. Por último, otros de los factores que pueden influenciar en la interpretación de los resultados del ERG-mf, son los factores ópticos prerretinianos. Se ha demostrado que los cambios que se producen en el ERG-mf entre diferentes grupos de edad, son debidos fundamentalmente a estos factores ópticos prerretinianos<sup>264</sup>. Es importante considerar estos factores en la población estudiada, entre los que destaca el ojo seco<sup>18</sup>, que en ocasiones es severo, y que por lo tanto podría estar influenciando en la interpretación de resultados.

Todas estas limitaciones inherentes al ERG-mf junto con los resultados mostrados en el estudio, nos hace enfatizar en la importancia de utilizar siempre los dos métodos de interpretación a la hora de tomar decisiones relacionadas con el fármaco en este grupo de pacientes, sobre todo cuando la interpretación estándar muestra alteraciones en la función retiniana que pueden no coincidir con las encontradas en el resto de las pruebas complementarias del cribado. Por otro lado, el análisis de los casos sospechosos mediante el método de RR puede ser utilizado por oftalmólogos no especializados de una forma más sencilla y objetivable. Los resultados de este estudio apoyan la idea de que la concordancia entre ambas pruebas puede ayudar a recomendar continuar con el tratamiento (si ambas interpretaciones no encuentran hallazgos patológicos) o retirar el mismo (si ambas interpretaciones encuentran alteraciones).

La mejora de la interpretación del ERG-mf en los casos sospechosos de retinotoxicidad sigue siendo motivo de estudio en el momento actual. Diferentes métodos han propuesto mejoras en la interpretación, como el estudio de Varcher *et al.*<sup>265</sup> que aboga por el efecto sumatorio de las respuestas evocadas de diferentes hexágonos en el ERG-mf para obtener una respuesta de amplitud mayor. Por último, el desarrollo de sistemas basados en inteligencia artificial está demostrando resultados prometedores en la interpretación de resultados de ERG-mf con sospecha de toxicidad por HCQ<sup>162,163</sup>. No obstante, estudios independientes deberán valorar su capacidad de implementación en los programas de cribado en la práctica clínica.

## 7.4 DISCUSIÓN PROYECTO 4

Las recomendaciones para la realización del cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos han cambiado a lo largo del tiempo. La AAO proponía en sus primeras recomendaciones del año 2002, la realización en todos los pacientes de una prueba capaz de evaluar el campo visual central como la rejilla de Amsler y de forma opcional una prueba de colores como las láminas de Ishihara, dada su accesibilidad en la mayoría de las consultas de oftalmología<sup>266</sup>. No obstante, estas mismas guías ya admitían que tanto los pacientes como los médicos debían ser conscientes de que, con la tecnología disponible en ese momento, era difícil distinguir los casos de toxicidad temprana de otros tipos de maculopatías. En base esas limitaciones, algunos autores incluso abogaron por no realizar pruebas de rutina para la detección de retinotoxicidad en estos pacientes debido a la baja prevalencia encontrada en algunos estudios<sup>267,268</sup>.

Con el desarrollo de las pruebas de imagen oftalmológica, como los nuevos dispositivos de OCT, o la mejora de pruebas funcionales, como los campos visuales, los estudios comenzaron a arrojar cifras diferentes de prevalencia y, algunas de las pruebas antes recomendadas, fueron desaconsejadas para el cribado por no ser útiles para una detección precoz de la retinopatía por antipalúdicos<sup>148</sup>. Es en el año 2011 cuando todas estas medidas fueron recogidas en las recomendaciones revisadas de la AAO, sugiriendo encarecidamente que los campos visuales se complementaran con pruebas objetivas como el ERG-mf, la OCT o la AFF. Las últimas recomendaciones de la AAO son del año 2016 y aportan como novedad la idea de utilizar el peso real en vez del peso estimado para el cálculo de la dosis de fármaco, así como el patrón de afectación periférica típica de población asiática<sup>117</sup>. Estas recomendaciones han sido respaldadas por una comunicación conjunta de las sociedades americanas de reumatología y dermatología, insistiendo en la idea de que la decisión de suspender del fármaco debe estar basada en la valoración de la gravedad de la enfermedad de base y el riesgo real de pérdida visual si se continúa con el tratamiento<sup>269</sup>.

La RCOphth también ha emitido recomendaciones desde al año 1998, que se han ido actualizando periódicamente. Hasta el año 2020 este organismo consideraba que en todas las vistas debían realizarse tanto la campimetría como la OCT y la AFF<sup>270</sup>. Las últimas recomendaciones recogen importantes modificaciones a este respecto<sup>118</sup>. En primer lugar, se elimina la visita basal, debido al bajo porcentaje de pacientes que no son aptos para el seguimiento después de realizar esta visita. Y, en segundo lugar, se elimina la campimetría como prueba de primera línea, siendo realizada solamente cuando existen dudas en algunas de las otras dos pruebas de cribado. Estas recomendaciones se han justificado en el carácter limitado de los recursos y del tiempo disponible para ser realizadas, ya que en el caso concreto de la campimetría en muchas ocasiones es una prueba no valorable por la falta de colaboración del paciente y debe ser repetida<sup>118</sup>. También se defiende que este cribado pueda realizarse mediante sistemas telemáticos o mediante consultas virtuales.



En nuestro estudio se han analizado los resultados de la implantación de un cribado telemático de retinotoxicidad por antipalúdicos en acto único, siguiendo las recomendaciones de las guías del RCOphth del año 2018. Además, se han valorado los resultados en función de la edad (más y menos de 55 años), para valorar la influencia de esta en la efectividad del programa de cribado.

La visita en acto único fue posible en el 84.23 % de los pacientes incluidos en el cribado. Se trata de un ejemplo de aplicación de la telemedicina en oftalmología junto con el principio de visita en acto único<sup>271</sup>. El desarrollo de la telemedicina es especialmente útil en programas de cribado como el que aquí se muestra y, además, responde a la recomendación de RCOphth. Además, la visita en acto único permite al paciente poder realizar todas las pruebas de imagen en un mismo día y que después estas sean valoradas por un oftalmólogo, sin necesidad de volver al centro hospitalario. Este sistema basado en visita en acto único se contrapone al sistema tradicional en el que el paciente con necesidad de cribado de retinotoxicidad acude a consulta y en un segundo momento es citado para realizar las pruebas complementarias que pueden requerir ser repetidas más adelante. Por tanto, es un circuito que puede permitir una reducción de las visitas al centro hospitalario del paciente, que por general se encuentra en edad laboral.

En nuestro estudio, más de un tercio de los pacientes incluidos en el protocolo de exploración (39.67 %) fueron sometidos a una visita basal para descartar alteraciones que pudieran influir en el cribado. Estos porcentajes son similares a las proporcionadas por otros estudios (37.8 %) que analizan los resultados de programas de cribado<sup>272</sup>. Estas cifras son las que probablemente han motivado a la RCOphth a eliminar de las recomendaciones la visita basal previo inicio de tratamiento para todos los pacientes ya que supone un porcentaje elevado que puede sobrecargar los sistemas de cribado. La visita basal en la mayoría de los casos no contraindica el uso del fármaco, sino que aporta información sobre el estado basal de la retina, lo cual también puede ser valorado en la primera visita correspondiente según los factores de riesgo del paciente. Además, de los 111 pacientes (60.33 %) que no fueron derivados por visita basal, sino por estar en tratamiento con antipalúdicos, solo 49 tenían más de 5 años de tratamiento, lo que nos habla que más de la mitad de los pacientes fueron derivados con anterioridad a la indicación (más de 5 años de tratamiento), otro motivo que también puede convertir el programa de cribado en ineficiente al no cumplirse las recomendaciones por parte del médico prescriptor del fármaco.

Por otro lado, del total de los pacientes en seguimiento por haber iniciado ya el tratamiento, el 32.88 % presentaban al menos 1 factor de riesgo distinto a una duración de más de 5 años con HCQ. El factor de riesgo más frecuente fue el consumo previo de cloroquina (13.69 %). Se trata de un porcentaje considerable de los pacientes y, por tanto, es probable que esté justificada la medida de RCOphth que propone centrar los recursos disponibles en estos pacientes, que son los de mayor riesgo, evitando realizar pruebas innecesarias antes de haber iniciado el tratamiento. No obstante, este patrón de factores de riesgo es probable que cambie con el paso del tiempo,

dado que la cloroquina cada vez es utilizada menos desde la aparición de otros fármacos con mejores perfiles de seguridad y el aumento de la supervivencia de la población que hará que otros factores como la insuficiencia renal crónica o el uso concomitante de tamoxifeno (utilizado en algunos tumores como el de mama), sean factores de riesgo predominantes. De hecho, este patrón coincide con algunas de las series publicadas recientemente en países de nuestro entorno<sup>273</sup>. Este hecho sumado a que se ha propuesto que la edad avanzada y el sexo femenino pueden ser considerados también como factores de riesgo para el desarrollo de retinotoxicidad<sup>274</sup>, hará que los nuevos sistemas de cribado tengan en cuenta todos estos factores en el nuevo patrón demográfico de estos pacientes.

En relación con el análisis de la edad como posible factor que pueda influir en los resultados de las pruebas complementarias del cribado, hemos encontrado que ésta influyó en la necesidad de repetir las pruebas tras la primera visita con enfermería. De esta forma, la visita única para realizar todas las pruebas fue posible en el 86.75 % de los ojos de pacientes menores de 55 años y en el 80.53 % de los mayores de 55 años. No obstante, el diagnóstico de retinotoxicidad tras la repetición de las pruebas complementarias en una segunda visita no estuvo influenciado por la edad.

Por otra parte, la prueba complementaria más repetida fue el CV, siendo realizada en 20 ojos de pacientes menores de 55 años frente a 32 ojos de pacientes mayores de 55 años, por lo que en este segundo grupo tuvo que repetirse en algún ojo en más de una ocasión por baja fiabilidad de la prueba. Una vez repetida la prueba correspondiente, la retinotoxicidad fue descartada en el 65.6 % de los ojos de pacientes menores de 55 años frente al 44.82 % de mayores de 55 años. Estos resultados nos indican que, pese a las recomendaciones del año 2020 de la RCOphth de eliminar el CV como prueba de primera línea, puede ser útil su realización, junto con el resto de las pruebas complementarias, en aquellos pacientes más jóvenes debido a que en este grupo de pacientes es menos frecuente su repetición y, además, una vez repetido sus resultados son más concluyentes.

Eliminar el CV como prueba de primera línea bajo la justificación de los recursos limitados, puede hacer que algunos casos de retinotoxicidad se diagnostiquen en etapas más tardías y con mayor daño estructural irreversible. En este sentido, en algunos casos de retinotoxicidad se ha demostrado que los cambios funcionales de la campimetría son previos a los aparecidos en pruebas estructurales como el OCT<sup>275</sup>. Por otro lado, se ha publicado que la edad es uno de los factores que puede influir en los resultados del campo visual, afectando a las pérdidas de fijación y falsos negativos, probablemente relacionado con el deterioro de la función macular y las dificultades técnicas asociadas al envejecimiento<sup>276</sup>.

Por todo ello, además de proponer que el CV pueda realizarse en el grupo de población más joven sometido al cribado, los resultados de nuestro estudio nos llevan a proponer que, en los pacientes mayores de 55 años, la solicitud de un ERG-mf podría ser una actitud más eficiente que la repetición del CV en aquellos casos dudosos, disminuyendo así el tiempo hasta el diagnóstico y el consumo de recursos. Por tanto, partiendo de la misma problemática que lleva a justificar a la RCOphth sus recomendaciones, se proponen medidas distintas de enfoque del cribado, encaminadas a distribuir los recursos limitados para el cribado a grupos poblacionales específicos según la edad. Por otro lado, como se ha comentado en el proyecto 3, la utilización de dos métodos de interpretación del ERG-mf puede conseguir resultados más objetivos.

Por último, hay que destacar que entre las enfermedades que dificultan el diagnóstico o justifican algunas de las alteraciones encontradas en las pruebas complementarias no compatibles con retinototoxicidad, son la degeneración macular asociada a la edad y las alteraciones del espectro paquicoroideo, lo cual coincide con los resultados de otros estudios<sup>277</sup>. En este sentido, sabiendo que los pacientes con LES son los más frecuentes en estos programadas de cribado, es importante conocer cuáles son las alteraciones retinianas específicas de este grupo poblacional para evitar errores diagnósticos relacionados con el tratamiento, como se ha comentado en el análisis de los DSD del proyecto 2.

## 7.5 LIMITACIONES

De forma general los cuatro proyectos incluidos en esta tesis comparten limitaciones inherentes a su metodología. La primera de ellas es el relativamente número pequeño de pacientes analizados, por lo que se necesitan estudios más amplios para confirmar los resultados obtenidos en ellos y la segunda de ellas es el carácter transversal de algunos de ellos.

En el caso del proyecto 1 una limitación propia del mismo es la no inclusión de pacientes con LES sin tratamiento con HCQ, ya que la HCQ se utiliza frecuentemente como tratamiento para el LES. El estudio LUMINA reveló una mayor supervivencia en pacientes tratados con HCQ, en comparación con otros fármacos<sup>66</sup>. Por este motivo no es aceptable desde el punto de vista ético el reclutamiento de pacientes con LES sin HCQ, siendo un tratamiento que, salvo contraindicación, se prescribe desde el momento del diagnóstico de la enfermedad. Otra de las limitaciones del proyecto 1 es la ausencia de parámetros de función renal en el análisis de los factores que pueden influir en el GC. Aunque de forma indirecta, el estado de la función renal de los pacientes del estudio está incluido en los diferentes índices de actividad y de daño, un análisis de estos de forma independiente a los índices podría aportar en un futuro más información sobre la influencia que pueden tener estos en el GC y en la predisposición para el desarrollo de retinotoxicidad.

Por su parte, el proyecto 2 tiene un diseño transversal, por lo que no permite extraer conclusiones definitivas respecto a los DSD y su relación con el daño renal. Estudios longitudinales deberán valorar si la presencia de los DSD como posible biomarcador de daño orgánico subclínico, es capaz de predecir daño renal que aún no se ha desarrollado y si, por lo tanto, podría incluirse como otro criterio, junto con los analíticos e inmunológicos, para definir la nefritis lúpica silente. Otra posible limitación de este proyecto es la falta de análisis de la posible influencia de la HCQ en el desarrollo de los DSD. Futuros estudios deberán analizar qué papel puede jugar el fármaco en el desarrollo de estas alteraciones retinianas y si su tiempo de consumo o dosis puede influenciar en su aparición. En nuestro estudio, para evitar que fuera un factor de confusión, todos los participantes incluidos en la cohorte del proyecto 2 estaban recibiendo este tratamiento, pero no se ha estudiado si puede correlacionarse su consumo con la presencia de DSD.

El estudio de la actividad de la enfermedad tanto en el proyecto 1 como en el proyecto 2, se ha realizado mediante el análisis del índice SLEDAI. De los 24 descriptores que componen este índice, 20 corresponden con características clínicas y 4 con resultados únicamente analíticos (leucopenia, trombopenia, anti-dsDNA y niveles de complemento sérico), y tanto unos como otros deben estar presentes el día que se completa el índice o 10 días antes. Para completar los descriptores clínicos, si se tuvo en cuenta esta premisa, la cual no fue posible para los descriptores analíticos. No fue viable obtener una analítica en todos los casos el mismo día o 10 días antes de la prueba complementaria para analizar el GC o los DSD en el proyecto 1 y 2 respectivamente.

Como criterio metodológico se revisó la analítica de los 3 últimos meses, siendo de media 1 mes el tiempo transcurrido entre el estudio analítico y la prueba de imagen. Esto puede suponer cierta disparidad en relación con los 4 descriptores puramente analíticos y ser considerado como una limitación. No obstante, diferentes estudios han validado la utilización de la información de los últimos 30 días para valorar la actividad de la enfermedad mediante este índice en pacientes en remisión o con diferentes niveles de actividad de la enfermedad<sup>278,279</sup>.

En el caso del proyecto 3 se han incluido varios casos en el análisis de ERG-mf de pacientes con patología de base distinta al LES (2 casos de artritis reumatoide y 1 caso de conectivopatía indiferenciada). Este hecho se ve justificado en la necesidad de aumentar el tamaño muestral para obtener una mayor consistencia de los resultados, a expensas de pérdida de homogeneidad de la serie de casos estudiados. El ERG-mf es una prueba complementaria específica y que no es realizada en todos los centros por lo que no es solicitada de rutina y, por ello, obtener cohortes de pacientes homogéneas y de gran tamaño resulta difícil.

Para finalizar, el proyecto 4 también incluye pacientes con otras patologías distintas al LES dado que se evalúa un programa de cribado en pacientes en tratamiento con HCQ. No obstante, el hecho de incluir otras enfermedades tiene la ventaja de dar una idea del peso o la importancia que juega el LES en estos programas de cribado, siendo la patología más frecuente en comparación con otras como la AR. Es decir, los pacientes con LES son los principales usuarios de los programadas de cribado de retinotoxicidad, por lo que resultada imprescindible analizar sus caracterizas retinianas para evitar errores diagnósticos.

## 7.6 IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los resultados obtenidos en los proyectos de esta tesis permiten conocer mejor el comportamiento retiniano y coroideo en pacientes con LES y tratamiento con HCQ para proponer herramientas que mejoren la efectividad de los programas de cribado de retinotoxicidad en pacientes con LES, así como conocer posibles alteraciones que la HCQ puede provocar a nivel oftalmológico.

Por un lado, el proyecto 1 aporta mayor evidencia sobre la posible existencia de biomarcadores coroideos que pueden resultar claves para un diagnóstico precoz de la retinotoxicidad. Se acuña por vez primera el concepto "coroido-retinopatía por HCQ" para hacer énfasis en la vía coroidea como mecanismo fisiopatológico de toxicidad de dicho fármaco. Con la evidencia actual no es posible proponer biomarcadores coroideos aplicables en los programas de cribado vigentes, pero los resultados obtenidos añaden mayor peso a las hipótesis que apuntan a que los cambios coroideos pueden ayudar al diagnóstico precoz de la retinotoxicidad. En este sentido, la observación de un adelgazamiento coroideo, sobre todo en los sectores temporal e inferior, puede hacernos sospechar un mayor riesgo de desarrollar retinotoxicidad, por lo que ese paciente debería ser considerado de riesgo.

En el proyecto 2 se definen las características de un hallazgo retiniano frecuentemente encontrado en los pacientes con LES, los DSD, y que, en ocasiones, puede ocasionar dudas diagnósticas en los programas de cribado<sup>251</sup>. Además, se propone su uso como biomarcador de daño orgánico subclínico.

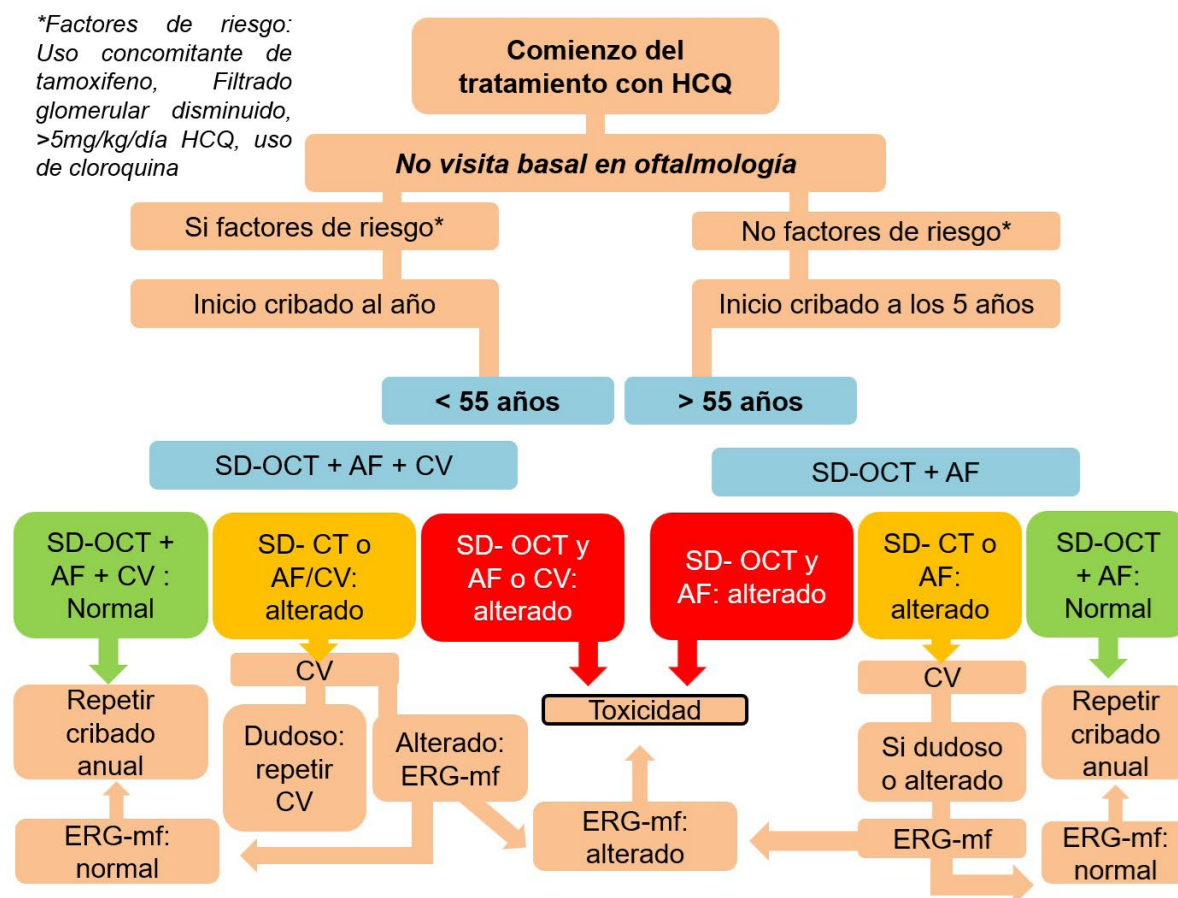
La caracterización de los DSD en pacientes con LES permite, además, proponer que puedan ser utilizados como un signo útil tanto para los criterios clínicos como para los índices de daño orgánico en estos pacientes utilizados por los médicos especialistas en medicina interna o reumatología. Los criterios actuales para la clasificación de pacientes con LES (EULAR/ACR 2019)<sup>55</sup>, no incluyen las alteraciones oftalmológicas, probablemente por no ser estas específicas de estos pacientes. No obstante, hasta el momento, los DSD no han sido descritos en ninguna de las patologías con las que suele realizarse un diagnóstico diferencial con el LES, tales como la artritis reumatoide u otras enfermedades del tejido conectivo como la dermatomiositis. Es por tanto que, en pacientes menores de 55 años con sospecha clínica fundada de LES y hallazgo de DSD mediante exploración oftalmológica de OCT, pueda orientarse el diagnóstico hacia esta patología.

Por otro lado, algunos índices de daño orgánico sí que tienen en cuenta las alteraciones oftalmológicas, pero de una forma inespecífica y evaluadas con tecnología poco avanzada. Así, por ejemplo, el índice SLICC/ACR-DI tiene en cuenta la existencia de catarata y cambios en la retina o atrofia óptica<sup>280</sup>. No obstante, define que los cambios en la retina deben ser documentados por examen oftalmoscópico, sin tener en cuenta otras nuevas pruebas de imagen oftalmológica

más sensibles como el OCT. Además, los índices LDIQ y BILD<sup>62</sup>, tienen en cuenta en el dominio ocular la existencia de “daño en la retina” pero sin especificar cómo debe ser este. Por todo ello, los DSD, valorados mediante una prueba no invasiva como la OCT, pueden ser propuestos como criterio específico de daño orgánico subclínico que debe ser considerado en futuros índices de valoración del daño en estos pacientes. Esta propuesta debe ser respaldada por futuros estudios de carácter longitudinal con el fin de mejorar unos criterios que no están actualizados con nuevos biomarcadores y nuevas técnicas de exploración ocular.

Igualmente, la caracterización de los DSD en pacientes con LES y su posible relación con la vía del complemento puede ayudarnos a conocer los posibles puntos de unión entre el desarrollo de drusas en pacientes con LES y pacientes con DMAE. La vía del complemento ha demostrado, al igual que en el LES, jugar un papel importante en el desarrollo de la DMAE y se ha establecido como una prometedora diana terapéutica para las formas de atrofia geográfica de esta enfermedad<sup>281,282</sup>. Del mismo modo, la inflamación juega un papel importante tanto en el LES como en la DMAE. Tal es así, que se han encontrado mecanismos moleculares comunes como es la presencia de un inflamosoma (NLRC4-NLRP3) que promueve daño secundario a la inflamación en ambas enfermedades<sup>283</sup>.

Por otra parte, el proyecto 3 y 4 analizan importantes puntos clave de los actuales programas de cribado de retinotoxicidad por HCQ. El proyecto 3 en su caso aporta mayor evidencia en los métodos de interpretación de los ERG-mf enfatizando en la importancia de utilizar dos métodos de interpretación en el análisis de resultados para una correcta toma de decisiones, hecho motivado por las inherentes limitaciones que tiene el ERG-mf en esta población y la importancia que tiene la decisión de continuar o suspender el fármaco. En este sentido es importante apoyarse en dos tipos de interpretaciones (interpretación estándar y de ratios de anillo) para conseguir un resultado más objetivo en el cribado. Por su parte el proyecto 4 analiza la utilidad del cribado telemático, proponiendo recomendaciones de mejora de este según el grupo de edad a estudiar optimizando así sus resultados. Se propone que el campo visual pueda realizarse como prueba de primera línea en pacientes menores de 55 años y que en el grupo de pacientes mayores de 55 años, en aquellos casos dudosos de alteración del CV, se valore la realización de ERG-mf, en vez de repetir el CV. La **figura 36** resume la propuesta de algoritmo para el cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos, teniendo en cuenta estos resultados.



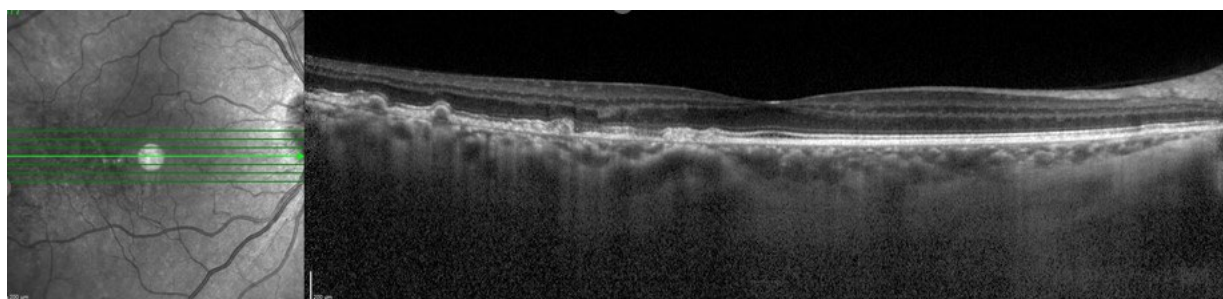
**Figura 36.** Propuesta de cribado de retinotoxicidad por antipalúdicos según edad del paciente.

Abreviaturas: HCQ= hidroxiclороquina; SD-OCT= tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; AF= autofluorescencia de fondo; CV= campo visual; ERG-mf= electrорretinograma multifocal. Puede observarse que, en el grupo de pacientes menores de 55 años, el CV puede considerarse como prueba de primera línea y puede repetirse en el caso de que los resultados sean dudosos. Por el contrario, en el grupo de pacientes mayores de 55 años, no se considera de primera línea. En el caso de realizarse debido a alteraciones encontradas exclusivamente en la OCT y no en la AF, si el resultado es dudoso, se propone la no repetición del mismo, y pasar directamente a ERG-mf para confirmar el defecto.

Además, teniendo en cuenta los resultados de los proyectos 1, 2 y 4 de forma conjunta, es posible proponer una nueva entidad a tener en cuenta como manifestación retiniana en estos pacientes con LES. En el proyecto 4 hemos observado cómo una de las causas que dificultan el diagnóstico en las pruebas complementarias del cribado y que llevan finalmente a la realización del ERG-mf, son las alteraciones similares a las ocurridas en el espectro paquicoroideo. Teniendo en cuenta que en el proyecto 1 observamos que los pacientes con LES tiene un GC mayor que los controles aumentando la evidencia de la existencia de alteraciones vasculares a este nivel y que en el proyecto 2 el fenotipo de DSD más frecuente es el de elevaciones convexas múltiples, es posible que estas alteraciones sean secundarias no solamente al depósito de inmunocomplejos circulantes y activación de la vía del complemento, sino también a cambios anatómicos que se producen secundarios a las alteraciones a nivel coroideo. Es por todo ello, que al igual que existe la retinopatía o la coroidopatía lúpica, algunos de los casos de DSD puedan ser definidos como



"epiteliopatía pigmentaria lúpica" o "epiteliopatía pigmentaria relacionada con LES" (**figura 37**) en similitud con lo que ocurre desde un punto de vista etiopatogénico en la epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea<sup>284</sup>. De hecho, en otras enfermedades sistémicas en las que se han comprobado cambios a nivel coroideo ya se ha descrito la existencia de dicha alteración retiniana. Así, por ejemplo, en la enfermedad celiaca se ha encontrado un GC aumentado y se han descrito casos asociados de epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea<sup>285</sup>. Del mismo modo, en pacientes con antecedentes de COVID-19 (con un período comprendido entre 2 semanas y 1 mes desde la infección) se ha descrito la existencia de paquivasos y GC aumentado, junto con la presencia de epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea<sup>286</sup>. En otras enfermedades de carácter inflamatorio con alteraciones a nivel coroideo como el SAF<sup>287,288</sup> o el síndrome Cushing<sup>289</sup> también se ha descrito esta alteración retiniana. Esta nueva entidad, que podría estar relacionada con la etiopatogenia de los DSD y con las alteraciones a nivel coroideo de pacientes con LES, puede tener vínculos también con la corodiotatía lúpica y la coriorretinopatía central serosa descrita en estos pacientes. Al igual que la epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea es considerada una forma frustrada de la coriorretinopatía central serosa<sup>284</sup>, es probable que la epiteliopatía pigmentaria lúpica sea una forma frustrada de esta entidad en pacientes con LES o incluso secuela de la misma. Describir esta nueva entidad conociendo sus posibles bases fisiopatológicas, puede permitir evitar errores diagnósticos en los programas de cribado de retinotoxicidad ya que estas alteraciones de las capas externas retinianas han generado dudas sobre su posible relación con la HCQ<sup>290</sup>. Estas alteraciones retinianas y los posibles biomarcadores coroides que en un futuro podrán hacernos sospechar la retinotoxicidad por HCQ en estos pacientes, nos hacen pensar también en la importancia de que el análisis de estas imágenes sea realizado por oftalmólogos especialistas en retina, con el fin de evitar errores diagnósticos en su interpretación.

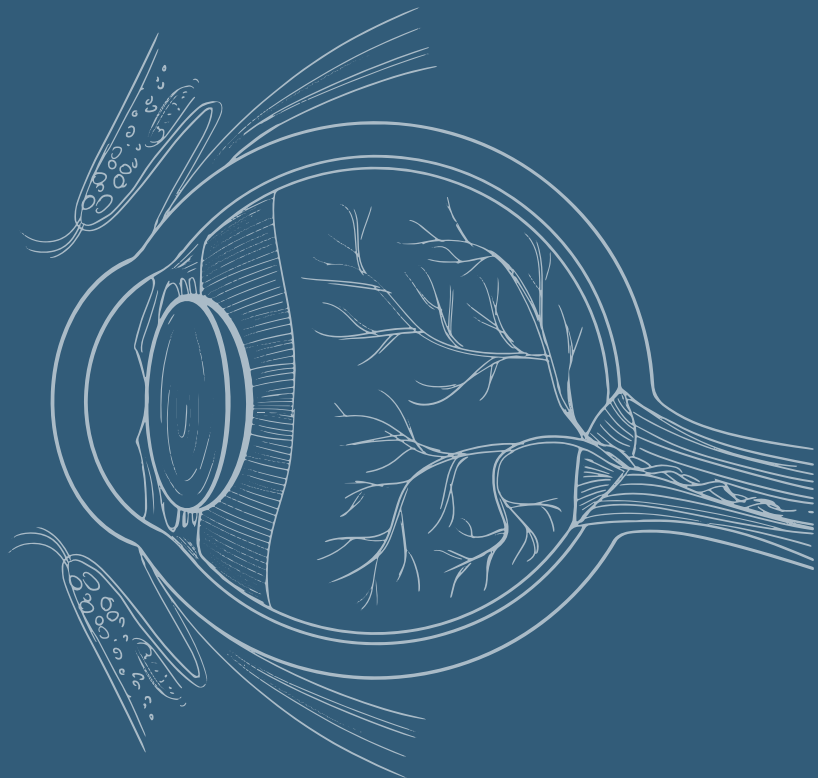
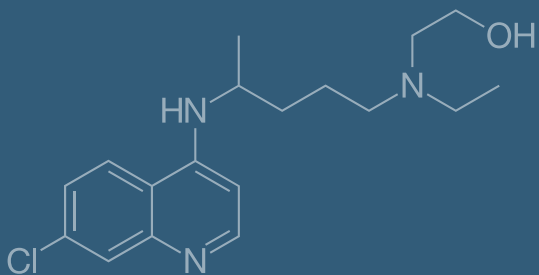


**Figura 37.** Epiteliopatía pigmentaria lúpica.





## 8. CONCLUSIONES

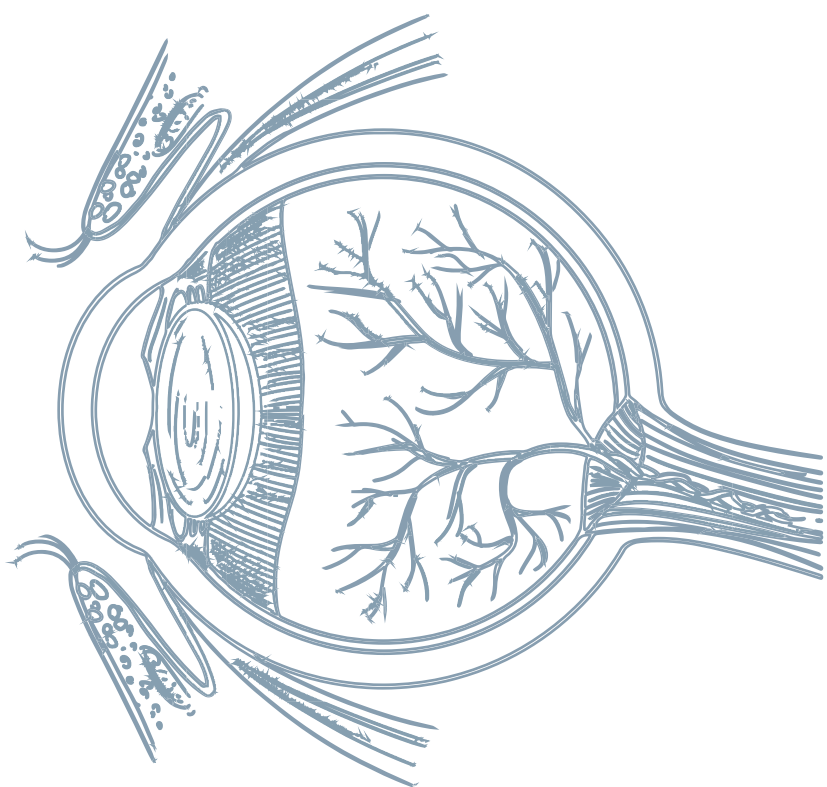




## 8 CONCLUSIONES

- Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con hidroxicloroquina durante menos de 5 años tienen una coroides más gruesa en comparación con los controles sanos.
- La coroides muestra diferentes respuestas a la actividad del lupus eritematoso sistémico y a la hidroxicloroquina, siendo algunos sectores coroideos más sensibles que otros a estos cambios. En este sentido la hidroxicloroquina tiene una mayor influencia en el grosor coroideo que la actividad de la enfermedad y se asocia con una coroides más delgada en los sectores temporal e inferior, lo cual podría ser un factor a considerar en el cribado de retinotoxicidad.
- Los depósitos similares a drusas son un hallazgo característico de pacientes con lupus eritematoso sistémico con una duración de la enfermedad de más de 5 años, aún en ausencia de un daño orgánico evidenciable.
- Los depósitos similares a drusas en pacientes con lupus eritematoso sistémico son detectados con mayor frecuencia mediante tomografía de coherencia óptica y el fenotipo más frecuente es el de elevaciones convexas múltiples del epitelio pigmentario de la retina.
- La interpretación de los electrorretinogramas multifocales sospechosos de retinotoxicidad por hidroxicloroquina mediante diferentes métodos (interpretación estándar y ratios de anillo) aumenta la efectividad de la toma de decisiones en relación con la suspensión o continuación del tratamiento.
- El método de ratios de anillo del electrorretinograma multifocal permite descartar retinotoxicidad de forma más fiable, sobre todo en aquellos casos en los que la interpretación estándar no concuerda con el resto de las pruebas del cribado.

- El cribado telemático de retinotoxicidad por antipalúdicos es un sistema útil que puede realizarse en visita única en la mayoría de los casos, disminuyendo la carga asistencial hospitalaria y las visitas repetidas de los pacientes a los centros sanitarios.
- El campo visual es una prueba de primera línea que aumenta la eficiencia del cribado telemático de retinotoxicidad en pacientes menores de 55 años. En el grupo de pacientes mayores de 55 años disminuye su rendimiento si se realiza de forma rutinaria y en los casos dudosos es preferible la realización de electroretinograma multifocal a la repetición del campo visual.

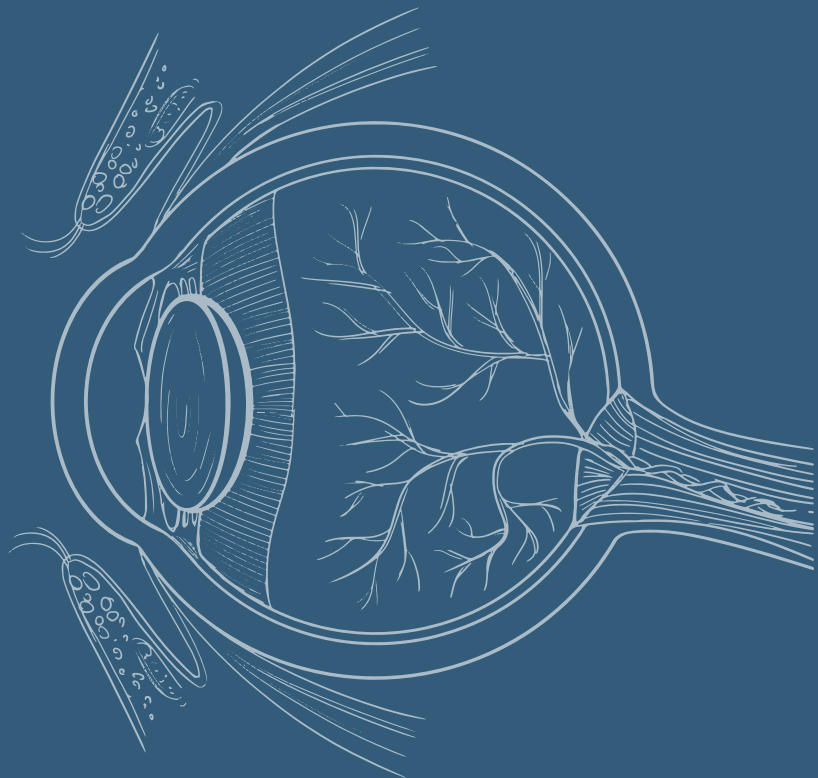
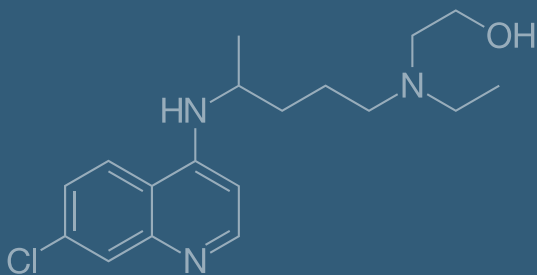








## 9. BIBLIOGRAFÍA





## 9 BIBLIOGRAFÍA

1. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13. doi:10.1016/J.JAUT.2018.11.001
2. Izmirly PM, Parton H, Wang L, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:991-996. doi:10.1002/ART.41632
3. Cortés Verdú R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford).* Published online January 30, 2020. doi:10.1093/rheumatology/kez668
4. Barber MRW, Falasinnu T, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62:i4. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAC610
5. Niu Z, Zhang P, Tong Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:17-28. doi:10.1111/1756-185X.12528
6. Ebrahimiyan H, Mostafaei S, Aslani S, et al. Association between complement gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2022;22:427-438. doi:10.1007/S10238-021-00758-0
7. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:306-320. doi:10.1016/J.BERH.2017.09.005
8. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:6. doi:10.1186/1750-1172-1-6
9. Nagy G, Koncz A, Perl A. T- and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Crit Rev Immunol.* 2005;25:123-140. doi:10.1615/CRITREVIMMUNOL.V25.I2.30
10. Wang M, Ishikawa T, Lai Y, et al. Diverse Roles of NETosis in the Pathogenesis of Lupus. *Front Immunol.* 2022;13. doi:10.3389/FIMMU.2022.895216

11. Zen M, Salmaso L, Barbiellini Amidei C, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med.* 2023;112:45-51. doi:10.1016/J.EJIM.2023.02.004
12. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13:851-853. doi:10.1191/0961203303LU2021OA
13. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/834291
14. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med.* 2015;13. doi:10.1186/S12916-015-0269-8
15. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017;76:10-20. doi:10.1016/J.JAUT.2016.10.004
16. İlgen U, Yayla ME, Ateş A, et al. Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:665-669. doi:10.1177/0961203317734924
17. Lee I, Zickuhr L, Hassman L. Update on ophthalmic manifestations of systemic lupus erythematosus: pathogenesis and precision medicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021;32:583-589. doi:10.1097/ICU.0000000000000810
18. Wang L, Xie Y, Deng Y. Prevalence of dry eye in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11. doi:10.1136/BMJOPEN-2020-047081
19. Chen A, Chen HT, Hwang YH, et al. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjogren syndrome: A cross-sectional analysis. *Medicine (United States).* 2016;95:e4218. doi:10.1097/MD.00000000000004218
20. Cao Y, Zhang W, Wu J, et al. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *J Ophthalmol.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/7298026
21. de la Maza MS, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology.* 1995;102:687-692. doi:10.1016/S0161-6420(95)30970-0
22. Gallagher K, Viswanathan A, Okhravi N. Association of systemic lupus erythematosus with uveitis. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:1190-1193. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2015.2249
23. Cakici O, Karadag R, Bayramlar H, et al. Periorbital discoid lupus: a rare localization in a patient with systemic lupus erythematosus. *An Bras Dermatol.* 2016;91:122-124. doi:10.1590/ABD1806-4841.20164708
24. Santosa A, Vasoo S. Orbital myositis as manifestation of systemic lupus erythematosus--a case report. *Postgrad Med J.* 2013;89:59. doi:10.1136/POSTGRADMEDJ-2012-130974
25. Mangan MS, Sarici AM, Yalcin O, et al. Orbital Mass as the Only Presenting Sign with Overlapping Features of Lupus Erythematosus Panniculitis and Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31. doi:10.1080/09273948.2022.2054430

26. Man BL, Mok CC, Fu YP. Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:494-501. doi:10.1111/1756-185X.12337
27. Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:204-210. doi:10.1111/J.1755-3768.2008.01193.X
28. Frigui M, Frikha F, Sellemi D, et al. Optic neuropathy as a presenting feature of systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review. *Lupus*. 2011;20:1214-1218. doi:10.1177/0961203311403344
29. Genevay S, Hayem G, Hamza S, et al. Oculomotor palsy in six patients with systemic lupus erythematosus. A possible role of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2002;11:313-316. doi:10.1191/0961203302LU2050A
30. Yoo WH, Park JH, Kim HK, et al. Recurrent pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus: a case report. *J Korean Med Sci*. 2001;16:805-808. doi:10.3346/JKMS.2001.16.6.805
31. Rheu CW, Lee S Il, Yoo WH. A catastrophic-onset longitudinal myelitis accompanied by bilateral internuclear ophthalmoplegia in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*. 2005;20:1085-1088. doi:10.3346/jkms.2005.20.6.1085
32. Dias-Santos A, Proença RP, Tavares Ferreira J, et al. The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;17:617-624. doi:10.1016/J.AUTREV.2018.01.011
33. Liu GY, Utset TO, Bernard JT. Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus*. 2015;24:1169-1176. doi:10.1177/0961203315582285
34. Seth G, Chengappa KG, Misra DP, et al. Lupus retinopathy: a marker of active systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2018;38:1495-1501. doi:10.1007/S00296-018-4083-4
35. Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:512-518. doi:10.1097/ICU.0B013E3283126D34
36. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*. 2018;18:135-149. doi:10.1007/s10238-017-0479-9
37. Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32:87-100. doi:10.1046/J.1442-9071.2004.00766.X
38. Wu C, Dai R, Dong F, Wang Q. Purtscher-like retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:1335-1341.e1. doi:10.1016/J.AJO.2014.09.001
39. Kharel (Sitaula) R, Shah DN, Singh D. Role of lupus retinopathy in systemic lupus erythematosus. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016;6. doi:10.1186/S12348-016-0081-4
40. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, et al. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:705-708. doi:10.1136/ARD.59.9.705

41. Chin D, Gan NY, Holder GE, et al. Severe retinal vasculitis in systemic lupus erythematosus leading to vision threatening paracentral acute middle maculopathy. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5:265-271. doi:10.1080/24725625.2021.1893961
42. Lee DH, Lee SC, Kim M. Acute macular neuroretinopathy associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:431-435. doi:10.1177/0961203315619494
43. Hwang HS, Kang S. Combined central retinal vein and artery occlusion in systemic lupus erythematosus patient. *Retin Cases Brief Rep*. 2012;6:187-188. doi:10.1097/ICB.0B013E31822476D7
44. Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, et al. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol*. 2011;24:522-529. doi:10.5301/JN.2011.6244
45. Invernizzi A, dell'Arti L, Leone G, et al. Drusen-like Deposits in Young Adults Diagnosed With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:68-76. doi:10.1016/j.ajo.2016.11.014
46. Kitay AM, Hanson JVM, Hasan N, et al. Functional and Morphological Characteristics of the Retina of Patients with Drusen-like Deposits and Systemic Lupus Erythematosus Treated with Hydroxychloroquine: A Retrospective Study. *Biomedicines*. 2023;11. doi:10.3390/biomedicines11061629
47. Ham YJ, Nicklason E, Wightman T, et al. Retinal Drusen Are More Common and Larger in Systemic Lupus Erythematosus With Renal Impairment. *Kidney Int Rep*. 2022;7:848-856. doi:10.1016/j.ekir.2022.01.1063
48. Kukan M, Driban M, Vupparaboina KK, et al. Structural Features of Patients with Drusen-like Deposits and Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med*. 2022;11. doi:10.3390/jcm11206012
49. Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK, et al. Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:288-298. doi:10.1191/096120300680199024
50. Edouard S, Douat J, Sailer L, et al. Bilateral choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:1209-1210. doi:10.1177/0961203311398510
51. Hipolito-Fernandes D, Luís ME, Flores R, Anjos R. Non-central serous chorioretinopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and hydroxychloroquine retinopathy. *BMJ Case Rep*. 2021;14. doi:10.1136/bcr-2020-237243
52. Sato H, Ito S, Nagai S, et al. Atypical severe central serous chorioretinopathy in a patient with systemic lupus erythematosus improved with a rapid reduction in glucocorticoid. *Mod Rheumatol*. 2013;23:172-174. doi:10.1007/S10165-012-0629-6
53. Hasanreisoglu M, Gulpinar Ikiz GD, Kucuk H, et al. Acute lupus choroidopathy: multimodal imaging and differential diagnosis from central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2018;38:369-374. doi:10.1007/S10792-016-0433-Y
54. Pelegrín L, Morató M, Araújo O, et al. Preclinical ocular changes in systemic lupus erythematosus patients by optical coherence tomography. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2023;62:2475-2482. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAC626,

55. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819
56. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:715-726. doi:10.1038/S41584-020-00522-W
57. Infantino M, Nagy E, Bizzaro N, et al. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun*. 2021;5. doi:10.1016/J.JTAUTO.2021.100139
58. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:902-906. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEH624
59. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:982-988. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEQ376
60. Devilliers H, Bonithon-Kopp C, Jolly M. The lupus impact tracker is responsive to changes in clinical activity measured by the systemic lupus erythematosus responder index. *Lupus*. 2017;26:396-402. doi:10.1177/0961203316667494
61. Wan Ghazali WS, Mohd Daud SM, Mohammad N, Wong KK. Slicc damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine*. 2018;97. doi:10.1097/MD.00000000000012787
62. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: Revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin*. 2014;10:309-320. doi:10.1016/j.reuma.2014.01.012
63. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:566-572. doi:10.1191/096120300678828794
64. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:423. doi:10.3238/ARZTEBL.2015.0423
65. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:47-62. doi:10.1016/J.RDC.2015.08.007
66. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1168-1172. doi:ard.2006.068676 [pii]
67. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther*. 2020;7:433-446. doi:10.1007/S40744-020-00212-9
68. Escalera CR, Guisado ÁMZ, Mateo FJ, et al. Use of belimumab in real-world in Spain: a scoping review about characteristics of SLE patients. *Clin Rheumatol*. 2022;41:3373-3382. doi:10.1007/S10067-022-06287-9

69. Sans-Pola C, Danés I, Bosch JÀ, et al. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1159794. doi:10.3389/FMED.2023.1159794/BIBTEX
70. Tanaka Y, Takeuchi T, Akashi N, et al. Efficacy and safety of tabalumab plus standard of care in Japanese patients with active systemic lupus erythematosus: Subgroup analyses of the ILLUMINATE-1 study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:284-291. doi:10.1080/14397595.2016.1206260
71. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:376-386. doi:10.1002/ART.39962
72. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:222-231. doi:10.1016/S0140-6736(18)31363-1
73. Gachelin G, Garner P, Ferroni E, et al. Evaluating Cinchona bark and quinine for treating and preventing malaria. *J R Soc Med*. 2017;110:73-82. doi:10.1177/0141076816688411
74. Butler AR, Khan S, Ferguson E. A brief history of malaria chemotherapy. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40:172-177. doi:10.4997/JRCPE.2010.216
75. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:459-467. doi:10.3949/CCJM.85A.17034
76. Shee JC. Lupus erythematosus treated with chloroquine. *Lancet*. 1953;265:201-202. doi:10.1016/S0140-6736(53)90138-X
77. Hu C, Lu L, Wan JP, Wen C. The Pharmacological Mechanisms and Therapeutic Activities of Hydroxychloroquine in Rheumatic and Related Diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24. doi:10.2174/0929867324666170316115938
78. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14:358-362. doi:10.1016/J.AUTREV.2014.12.006
79. Danza Á, Graña D, Goñi M, et al. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chil*. 2016;144:232-240. doi:10.4067/S0034-98872016000200012
80. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:36-40. doi:10.1002/ACR.23826
81. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11:1927-1929. doi:10.1111/jth.12363
82. Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakcigil M, Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2011;31:1045-1049. doi:10.1007/s00296-010-1415-4



83. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: An updated review of treatment options and internal associations. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:291-313. doi:10.1007/s40257-013-0028-6
84. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:487-489. doi:10.1016/0190-9622(90)70246-E
85. De Sanctis JB, Charris J, Blanco Z, et al. Molecular Mechanisms of Chloroquine and Hydroxychloroquine Used in Cancer Therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2023;23. doi:10.2174/1871520622666220519102948
86. Toledo FGS, Miller RG, Helbling NL, et al. The effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity, insulin clearance and inflammation in insulin-resistant adults: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:1252-1261. doi:10.1111/DOM.14333
87. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:98-103. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2017-211836
88. Sun L, Liu M, Li R, et al. Hydroxychloroquine, a promising choice for coronary artery disease? *Med Hypotheses*. 2016;93:5-7. doi:10.1016/J.MEHY.2016.04.045
89. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review. *Semergen*. 2020;46:65-77. doi:10.1016/j.semerng.2020.05.010
90. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 4, 2020:105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
91. Moraes VY de, Marra AR, Matos LL, et al. Hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;20:eRW0045. doi:10.31744/EINSTEIN\_JOURNAL/2022RW0045
92. Omma A, Erden A, Apaydin H, et al. Hydroxychloroquine shortened hospital stay and reduced intensive care unit admissions in hospitalized COVID-19 patients. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16:25-31. doi:10.3855/JIDC.14933
93. Mirzaei M, Amirajam S, Moghimi ES, et al. The effects of hydroxychloroquine on pregnancy outcomes in infertile women: a systematic review and meta-analysis. *J Med Life*. 2023;16:189-194. doi:10.25122/JML-2022-0095
94. Chandler LC, Yusuf IH, McClements ME, et al. Immunomodulatory Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine in Viral Infections and Their Potential Application in Retinal Gene Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1-22. doi:10.3390/IJMS21144972
95. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
96. Rao SK, Mohan R, Gokhale N, et al. Inflammation and dry eye disease—where are we? *Int J Ophthalmol*. 2022;15:820. doi:10.18240/IJO.2022.05.20

97. Titiyal JS, Kaur M, Falera R, et al. Efficacy and Safety of Topical Chloroquine in Mild to Moderate Dry Eye Disease. *Curr Eye Res.* 2019;44:1306-1312. doi:10.1080/02713683.2019.1641824
98. Yahalomi T, Pikkel Y, Arnon R, et al. The HIT Study-The Hydroxychloroquine Effect in the Treatment of Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Trial. *Medicina (Kaunas).* 2023;59. doi:10.3390/MEDICINA59030551
99. Hu Y, Li Z, Chen G, et al. Hydroxychloroquine Alleviates EAU by Inhibiting Uveitogenic T Cells and Ameliorating Retinal Vascular Endothelial Cells Dysfunction. *Front Immunol.* 2022;13. doi:10.3389/FIMMU.2022.859260
100. Rezabakhsh A, Montazersaheb S, Nabat E, et al. Effect of hydroxychloroquine on oxidative/nitrosative status and angiogenesis in endothelial cells under high glucose condition. *Bioimpacts.* 2017;7:219-226. doi:10.15171/BI.2017.26
101. Baidya A. Effects of Hydroxychloroquine on Progression of Diabetic Retinopathy in Subjects with Rheumatoid Arthritis and Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18. doi:10.2174/1573399818666220118101320
102. Georgiou M, Grewal PS, Narayan A, et al. Sector Retinitis Pigmentosa: Extending the Molecular Genetics Basis and Elucidating the Natural History. *Am J Ophthalmol.* 2021;221:299-310. doi:10.1016/J.AJO.2020.08.004
103. Yao J, Qiu Y, Frontera E, et al. Inhibiting autophagy reduces retinal degeneration caused by protein misfolding. *Autophagy.* 2018;14:1226. doi:10.1080/15548627.2018.1463121
104. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond).* 2017;31:828-845. doi:10.1038/eye.2016.298 [doi]
105. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLT, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2005;4:111-115. doi:10.1016/J.AUTREV.2004.11.009
106. Schiemann U, Kellner H. Gastrointestinale nebenwirkungen der therapie rheumatischer erkrankungen. *Z Gastroenterol.* 2002;40:937-943. doi:10.1055/s-2002-35412
107. Soria A, Barbaud A, Assier H, et al. Cutaneous Adverse Drug Reactions with Antimalarials and Allergological Skin Tests. *Dermatology.* 2015;231:353-359. doi:10.1159/000438787
108. Leckie MJ, Rees RG. Stevens-Johnson syndrome in association with hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:473-474. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/41.4.473
109. Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:457-458. doi:10.1046/J.1365-2230.2001.00857-3.X
110. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018;41:919-931. doi:10.1007/S40264-018-0689-4

111. Naddaf E, Paul P, AbouEzzeddine OF. Chloroquine and Hydroxychloroquine Myopathy: Clinical Spectrum and Treatment Outcomes. *Front Neurol*. 2021;11. doi:10.3389/FNEUR.2020.616075
112. Araújo O, Hernández-Rodríguez J, Pelegrín L, et al. Why lupus patients discontinue antimalarials in real life: A 50 years-experience from a reference centre. *Lupus*. 2022;31:1344-1354. doi:10.1177/09612033221115618,
113. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*. 2008;23:201-209. doi:10.1080/08820530802049962
114. Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, et al. Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv Ophthalmol*. 2017;62:286-301. doi:10.1016/j.survophthal.2016.11.008
115. Cumming RG, Mitchell P. Medications and cataract. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;105:1751-1758. doi:10.1016/S0161-6420(98)99049-2
116. Pandya HK, Robinson M, Mandal N, Shah VA. Hydroxychloroquine retinopathy: A review of imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:570-574. doi:10.4103/0301-4738.167120
117. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123:1386-1394. doi:10.1016/j.opthta.2016.01.058 [doi]
118. Yusuf IH, Foot B, Lotery AJ. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on monitoring for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom (2020 revision): executive summary. *Eye (Basingstoke)*. Published online January 9, 2021:1-6. doi:10.1038/s41433-020-01380-2
119. Yusuf IH, Charbel Issa P, Ahn SJ. Hydroxychloroquine-induced Retinal Toxicity. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/FPHAR.2023.1196783
120. Yusuf IH, Charbel Issa P, Ahn SJ. Unmet needs and future perspectives in hydroxychloroquine retinopathy. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/FMED.2023.1196815
121. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1453-1460. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3459 [doi]
122. Melles RB, Jorge AM, Marmor MF, et al. Hydroxychloroquine Dose and Risk for Incident Retinopathy : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2023;176:166-173. doi:10.7326/M22-2453
123. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67:2176-2184. doi:10.1002/art.39194
124. Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease: A review. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:1018-1026. doi:10.1200/JCO.1996.14.3.1018
125. Rendic S, Guengerich FP. Metabolism and Interactions of Chloroquine and Hydroxychloroquine with Human Cytochrome P450 Enzymes and Drug Transporters. *Curr Drug Metab*. 2020;21:1127-1135. doi:10.2174/1389200221999201208211537

126. Bernstein HN, Ginsberg J. The Pathology of Chloroquine Retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1964;71:238-245. doi:10.1001/archopht.1964.00970010254019
127. Xu C, Zhu L, Chan T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. *J Pharm Sci*. 2016;105:884-890. doi:10.1002/JPS.24663
128. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, et al. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17:1158-1175.
129. Amin YMM, Nassar MK, Ibrahim AM. Ganglion cell complex thickness in screening of hydroxychloroquine maculopathy. *Delta Journal of Ophthalmology*. 2020;21:187. doi:10.4103/DJO.DJO\_23\_20
130. Korthagen NM, Bastiaans J, van Meurs JC, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Increase Retinal Pigment Epithelial Layer Permeability. *J Biochem Mol Toxicol*. 2015;29:299-304. doi:10.1002/JBT.21696
131. Kan E, Yakar K, Demirag MD, Gok M. Macular ganglion cell–inner plexiform layer thickness for detection of early retinal toxicity of hydroxychloroquine. *Int Ophthalmol*. 2018;38:1635-1640. doi:10.1007/s10792-017-0635-y
132. Lee MG, Kim SJ, Ham D Il, et al. Macular retinal ganglion cell–inner plexiform layer thickness in patients on hydroxychloroquine therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:396-402. doi:10.1167/iovs.14-15138
133. Bulut M, Erol MK, Toslak D, et al. A New Objective Parameter in Hydroxychloroquine-Induced Retinal Toxicity Screening Test: Macular Retinal Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness. *Arch Rheumatol*. 2017;33:52-58. doi:10.5606/ARCHRHEUMATOL.2018.6327
134. Mondal K, Porter H, Cole J, et al. Hydroxychloroquine Causes Early Inner Retinal Toxicity and Affects Autophagosome–Lysosomal Pathway and Sphingolipid Metabolism in the Retina. *Mol Neurobiol*. 2022;59:3873-3887. doi:10.1007/s12035-022-02825-3
135. Ahn SJ, Ryu SJ, Joung JY, Lee BR. Choroidal Thinning Associated With Hydroxychloroquine Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:56-64. doi:S0002-9394(17)30376-8 [pii]
136. Ahn SJ, Ryu SJ, Lim HW, Lee BR. TOXIC EFFECTS OF HYDROXYCHLOROQUINE ON THE CHOROID: Evidence From Multimodal Imaging. *Retina*. 2019;39:1016-1026. doi:10.1097/IAE.0000000000002047 [doi]
137. Modi YS, Singh RP. Bull's-eye maculopathy associated with hydroxychloroquine. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1556. doi:10.1056/NEJMicm1412167
138. Budzinskaya M V., Durzhinskaya MH. [Differential diagnosis of hydroxychloroquine-induced retinal damage]. *Vestn Oftalmol*. 2020;136:265-271. doi:10.17116/OFTALMA2020136042265
139. Ma JP, Sarici K, Iannaccone A, Hadziahmetovic M. Autoimmune-Related Retinopathy Presenting As Plaquenil Toxicity in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Vitreoretin Dis*. 2023;7:521-527. doi:10.1177/24741264231201313

140. Dhillon B, Singh S, Keifer J, et al. Ameliorating hydroxychloroquine induced retinal toxicity through cerium oxide nanoparticle treatments. *J Biomater Appl.* 2022;36:1033-1041. doi:10.1177/08853282211030150
141. Ertuğrul A, Özkaya D, Nazıroğlu M. Curcumin attenuates hydroxychloroquine-mediated apoptosis and oxidative stress via the inhibition of TRPM2 channel signalling pathways in a retinal pigment epithelium cell line. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Published online 2023. doi:10.1007/S00417-023-06082-5
142. Abdelfadeel KF, Abdel Hamid OI, Alazouny ZM. Resveratrol Ameliorates Hydroxychloroquine-Induced Retinopathy by Autophagy Induction: Molecular and Morphological Evidences. *Zagazig University Medical Journal.* 2022;0:0-0. doi:10.21608/ZUMJ.2022.132439.2546
143. Chen E, Brown DM, Benz MS, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clinical Ophthalmology.* 2010;4:1151-1158. doi:10.2147/OPTH.S14257
144. Anderson C, Blaha GR, Marx JL. Humphrey visual field findings in hydroxychloroquine toxicity. *Eye.* 2011;25:1535-1545. doi:10.1038/eye.2011.245
145. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology.* 2015;122:110-116. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.018
146. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: Review and perspectives. *Retina.* 2008;28:385-409. doi:10.1097/IAE.0b013e318164a907
147. Lyons JS, Severns ML. Detection of Early Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Enhanced by Ring Ratio Analysis of Multifocal Electroretinography. *Am J Ophthalmol.* 2007;143. doi:10.1016/j.ajo.2006.12.042
148. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:415-422. doi:10.1016/j.ophtha.2010.11.017 [doi]
149. Arias-Peso B, Méndez-Martínez S, Pardiñas Barón N. Screening for hydroxychloroquine retinopathy: Current recommendations and future perspectives. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2022;97:241-243. doi:10.1016/J.OFTALE.2021.09.001
150. Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2014;121:1257-1262. doi:10.1016/J.OPHTHA.2013.12.002
151. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye (Lond).* 2018;32:1168-1173. doi:10.1038/S41433-018-0136-X
152. Iftikhar M, Kaur R, Nefalar A. MICROPERIMETRY AS A SCREENING TEST FOR HYDROXYCHLOROQUINE RETINOPATHY: The Hard-Risk-1 Study. *Retina.* 2019;39:485-491. doi:10.1097/IAE.0000000000002313

153. Molina-Martín A, Pérez-Cambrodí RJ, Piñero DP. Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Semin Ophthalmol*. 2018;33:620-628. doi:10.1080/08820538.2017.1375125
154. Akyol E, Hagag AM, Sivaprasad S, Lotery AJ. Adaptive optics: principles and applications in ophthalmology. *Eye (Lond)*. 2021;35:244-264. doi:10.1038/S41433-020-01286-Z
155. Tang J, Liu H, Mo S, et al. Cone Density Distribution and Related Factors in Patients Receiving Hydroxychloroquine Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64:29. doi:10.1167/IOVS.64.12.29
156. Bulut M, Akidan M, Gozkaya O, et al. Optical coherence tomography angiography for screening of hydroxychloroquine-induced retinal alterations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:2075-2081. doi:10.1007/s00417-018-4117-3 [doi]
157. Araújo O, Casaroli-Marano RP, Hernández-Rodríguez J, et al. New proposal for a multimodal imaging approach for the subclinical detection of hydroxychloroquine-induced retinal toxicity in patients with systemic lupus erythematosus. doi:10.1136/bmjophth-2023-001608
158. Petri M, Elkhalfa M, Li J, et al. Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:448-453. doi:10.1002/ART.41121
159. Mack HG, Kowalski T, Lucattini A, et al. Genetic susceptibility to hydroxychloroquine retinal toxicity. *Ophthalmic Genet*. 2020;41:159-170. doi:10.1080/13816810.2020.1747093
160. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: Is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*. 2001;131:761-766. doi:10.1016/S0002-9394(01)00838-8
161. Grassmann F, Bergholz R, Mändl J, et al. Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy). *BMC Ophthalmol*. 2015;15. doi:10.1186/S12886-015-0008-0
162. Kulyabin M, Kremers J, Holbach V, et al. Artificial intelligence for detection of retinal toxicity in chloroquine and hydroxychloroquine therapy using multifocal electroretinogram waveforms. *Sci Rep*. 2024;14:24853. doi:10.1038/S41598-024-76943-4
163. Habib F, Huang H, Gupta A, Wright T. MERCI: a machine learning approach to identifying hydroxychloroquine retinopathy using mfERG. *Doc Ophthalmol*. 2022;145:53-63. doi:10.1007/S10633-022-09879-7
164. Kalra G, Talcott KE, Kaiser S, et al. Machine Learning-Based Automated Detection of Hydroxychloroquine Toxicity and Prediction of Future Toxicity Using Higher-Order OCT Biomarkers. *Ophthalmol Retina*. 2022;6:1241-1252. doi:10.1016/J.ORET.2022.05.031
165. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol*. 2015;33:140-146. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2014.10.006
166. Tamm ER, Ohlmann A. [Development of the human eye]. *Ophthalmologe*. 2012;109:911-928. doi:10.1007/S00347-012-2644-6
167. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:7-17. doi:10.1159/000431128



168. Kiel JW. The Ocular Circulation. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. 2010;3:1-81. doi:10.4199/C00024ED1V01Y201012ISP012
169. De Moraes CG. Anatomy of the visual pathways. *J Glaucoma*. 2013;22 Suppl 5. doi:10.1097/IJG.0B013E3182934978
170. Kawamura S, Tachibanaki S. Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2008;150:369-377. doi:10.1016/J.CBPA.2008.04.600
171. Yang S, Zhou J, Li D. Functions and Diseases of the Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol*. 2021;12. doi:10.3389/FPHAR.2021.727870
172. Amram B, Cohen-Tayar Y, David A, Ashery-Padan R. The retinal pigmented epithelium - from basic developmental biology research to translational approaches. *Int J Dev Biol*. 2017;61:225-234. doi:10.1387/IJDB.160393RA
173. Sender MJ, Vernet M, Asaad M. [Screening for ophthalmic disease in the diabetic patient: eye fundus examination by non-mydratic retinography with or without examination of visual acuity and intraocular pressure]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88:261-265. doi:10.1016/J.OFTAL.2012.09.015
174. Relhan N, Flynn HW. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:205-212. doi:10.1097/ICU.0000000000000362
175. Shoughy S, Arevalo JF, Kozak I. Update on wide- and ultra-widfield retinal imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:575-581. doi:10.4103/0301-4738.167122
176. Patel SN, Shi A, Wibbelsman TD, Klufas MA. Ultra-widfield retinal imaging: an update on recent advances. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12. doi:10.1177/2515841419899495
177. Al-Mujaini A, Wali UK, Azeem S. Optical coherence tomography: clinical applications in medical practice. *Oman Med J*. 2013;28:86-91. doi:10.5001/OMJ.2013.24
178. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2425-2436. doi:10.1167/IOVS.10-6312
179. Laíns I, Wang JC, Cui Y, et al. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res*. 2021;84. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2021.100951
180. Vira J, Marchese A, Singh RB, Agarwal A. Swept-source optical coherence tomography imaging of the retinochoroid and beyond. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17:413-426. doi:10.1080/17434440.2020.1755256
181. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42 Suppl. doi:10.3928/15428877-20110627-07

182. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog Retin Eye Res.* 2020;77. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2019.100828
183. Rabiolo A, Fantaguzzi F, Montesano G, et al. Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Values Using Spectral-Domain and Swept-Source OCT. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11. doi:10.1167/TVST.11.6.27
184. Vujosevic S, Parra MM, Hartnett ME, et al. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. *Eye (Lond).* 2023;37:203-219. doi:10.1038/S41433-022-02056-9
185. Boer JF de, Hitzenberger CK, Yasuno Y. Polarization sensitive optical coherence tomography – a review [Invited]. *Biomed Opt Express.* 2017;8:1838. doi:10.1364/BOE.8.001838
186. Skala MC, Crow MJ, Wax A, Izatt JA. Three-dimensional molecular imaging with photothermal optical coherence tomography. *Methods Mol Biol.* 2013;1026:85-92. doi:10.1007/978-1-62703-468-5\_7
187. Baddam DO, Ragi SD, Tsang SH, Ngo WK. Ophthalmic Fluorescein Angiography. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:153-160. doi:10.1007/978-1-0716-2651-1\_15
188. Ghoghari H, Rizvi SF, Razzak K, Loya H. Clinical application of multicolor optical coherence tomography in the diagnosis of retinal pathologies. *Pak J Med Sci.* 2018;34:1555. doi:10.12669/PJMS.346.16388
189. Sukkarieh G, Lejoyeux R, LeMer Y, et al. The role of near-infrared reflectance imaging in retinal disease: A systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2023;68:313-331. doi:10.1016/J.SURVOPHTHAL.2022.12.003
190. Wang JC, Miller JB. Optical Coherence Tomography Angiography: Review of Current Technical Aspects and Applications in Chorioretinal Disease. *Semin Ophthalmol.* 2019;34:211-217. doi:10.1080/08820538.2019.1620797
191. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66-100. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2017.07.002
192. Sambhav K, Grover S, Chalam K V. The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Surv Ophthalmol.* 2017;62:838-866. doi:10.1016/J.SURVOPHTHAL.2017.05.006
193. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina.* 2008;28:385-409. doi:10.1097/IAE.0B013E318164A907
194. Yung M, Klufas MA, Sarraf D. Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. *Int J Retina Vitreous.* 2016;2. doi:10.1186/S40942-016-0035-X
195. West ME, Sharpe GP, Hutchison DM, et al. Value of 10-2 Visual Field Testing in Glaucoma Patients with Early 24-2 Visual Field Loss. *Ophthalmology.* 2021;128:545-553. doi:10.1016/J.OPHTHA.2020.08.033



196. Horie S, Giulia C, Esmaeilkhani H, et al. Microperimetry in Retinal Diseases. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2023;12:211-227. doi:10.1097/APO.0000000000000597
197. Robson AG, Nilsson J, Li S, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol*. 2018;136:1-26. doi:10.1007/S10633-017-9621-Y
198. Creel DJ. Electroretinograms. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:481-493. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00032-1
199. Arden GB, Constable PA. The electro-oculogram. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25:207-248. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2005.11.001
200. Huynh E, Chandrasekera E, Bukowska D, et al. Past, present, and future concepts of the choroidal scleral interface morphology on optical coherence tomography. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017;6:94-103. doi:10.22608/APO.201698
201. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*. 1973;15:15-29. doi:10.1016/0014-4835(73)90185-1
202. Nickla DL, Wallman J. THE MULTIFUNCTIONAL CHOROID. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:144. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2009.12.002
203. Summers JA. The Choroid as a Sclera Growth Regulator. *Exp Eye Res*. 2013;114:120. doi:10.1016/J.EXER.2013.03.008
204. Insa-Sánchez G, Fuentes-Broto L, Cobos A, et al. Choroidal Thickness and Volume Modifications Induced by Aerobic Exercise in Healthy Young Adults. *Ophthalmic Res*. 2021;64:604-612. doi:10.1159/000511201
205. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:261-266. doi:10.1167/IOVS.11-8782
206. Zengin MO, Cinar E, Karahan E, et al. The effect of caffeine on choroidal thickness in young healthy subjects. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34:112-116. doi:10.3109/15569527.2014.912659
207. Bartol-Puyal FDA, Isanta C, Ruiz-Moreno Ó, et al. Distribution of Choroidal Thinning in High Myopia, Diabetes Mellitus, and Aging: A Swept-Source OCT Study. *J Ophthalmol*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/3567813
208. Read SA, Fuss JA, Vincent SJ, et al. Choroidal changes in human myopia: insights from optical coherence tomography imaging. *Clin Exp Optom*. 2019;102:270-285. doi:10.1111/CXO.12862
209. Fernández-Vigo JL. The apogee of the choroid. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2023;98:245-246. doi:10.1016/J.OFTALE.2022.12.001
210. Steiner M, Esteban-Ortega M del M, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review. *Surv Ophthalmol*. 2019;64:757-769. doi:10.1016/j.survophthal.2019.04.007

211. Duru N, Altinkaynak H, Erten Ş, et al. Thinning of Choroidal Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis Unrelated to Disease Activity. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:246-253. doi:10.3109/09273948.2015.1024329
212. Coşkun E, Zengin O, Kenan S, et al. Evaluation of choroidal thickness in patients with scleroderma. *Eye.* 2016;30:588. doi:10.1038/EYE.2015.287
213. Dias-Santos A, Tavares Ferreira J, Pinheiro S, et al. Choroidal thickness changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clinical Ophthalmology.* 2019;13:1567-1578. doi:10.2147/OPHTH.S219347
214. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal Thickness in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Analyzed by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:254-260. doi:10.3109/09273948.2015.1006790
215. Braga J, Rothwell R, Oliveira M, et al. Choroid thickness profile in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2019;28:475-482. doi:10.1177/0961203319828525
216. Ağın A, Kadayıfçılar S, Sönmez HE, et al. Evaluation of Choroidal Thickness, Choroidal Vascularity Index and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus.* 2019;28:44-50. doi:10.1177/0961203318814196
217. Polat OA, Okçu M, Yılmaz M. Hydroxychloroquine treatment alters retinal layers and choroid without apparent toxicity in optical coherence tomography. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;38. doi:10.1016/J.PDPDT.2022.102806
218. Karti O, Ayhan Z, Zengin MO, et al. Choroidal Thickness Changes in Rheumatoid Arthritis and the Effects of Short-term Hydroxychloroquine Treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26:770-775. doi:10.1080/09273948.2017.1278777
219. Mazzeo TJMM, Leber HM, da Silva AG, et al. Pachychoroid disease spectrum: review article. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:723-735. doi:10.1007/S00417-021-05450-3
220. Farazdaghi M, Ebrahimi K. Role of the Choroid in Age-related Macular Degeneration: A Current Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14:78-87. doi:10.4103/JOVR.JOVR\_125\_18
221. Read SA, Fuss JA, Vincent SJ, et al. Choroidal changes in human myopia: insights from optical coherence tomography imaging. *Clin Exp Optom.* 2019;102:270-285. doi:10.1111/CXO.12862
222. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:4971-4978. doi:10.1167/IOVS.11-7729
223. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, et al. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/SREP21090
224. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:745-751.e1. doi:10.1016/J.AJO.2011.01.043
225. Chu Z, Zhang Q, Gregori G, et al. Guidelines for Imaging the Choriocapillaris Using OCT Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2021;222:92-101. doi:10.1016/J.AJO.2020.08.045

226. Urs R, Ketterling JA, Alfred CHY, et al. Ultrasound Imaging and Measurement of Choroidal Blood Flow. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;7. doi:10.1167/TVST.7.5.5
227. Forte R, Haulani H, Dyrda A, Jurgens I. Swept source optical coherence tomography angiography in patients treated with hydroxychloroquine: correlation with morphological and functional tests. *Br J Ophthalmol.* Published online March 2019. doi:bjophthalmol-2018-313679 [pii]
228. Goker YS, Ucgul Atilgan C, Tekin K, et al. The Validity of Optical Coherence Tomography Angiography as a Screening Test for the Early Detection of Retinal Changes in Patients with Hydroxychloroquine Therapy. *Curr Eye Res.* 2019;44:311-315. doi:10.1080/02713683.2018.1545912
229. Sultan W, Asanad S, Karanjia R, Sadun AA. Long-term attenuation of the deep capillary plexus in SLE utilizing OCTA. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2019;54:207-212. doi:10.1016/j.jcjo.2018.10.013
230. Fernández-Vigo JI. El apogeo de la coroides. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2023;98:245-246. doi:10.1016/J.OFTAL.2022.12.002
231. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig.* 2018;38:653-671. doi:10.1007/S40261-018-0656-Y
232. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:132-137. doi:10.1002/ACR.20648
233. Askanase AD, Furie RA, Dall'Era M, et al. Disease-modifying therapies in systemic lupus erythematosus for extrarenal manifestations. *Lupus Sci Med.* 2024;11:e001124. doi:10.1136/LUPUS-2023-001124
234. Cambois E, Robine JM, Romieu I. The influence of functional limitations and various demographic factors on self-reported activity restriction at older ages. *Disabil Rehabil.* 2005;27:871-883. doi:10.1080/09638280500030860
235. Keenan TDL, Cukras CA, Chew EY. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1256:1-31. doi:10.1007/978-3-030-66014-7\_1
236. Yehoshua Z, Wang F, Rosenfeld PJ, et al. Natural History of Drusen Morphology in Age-Related Macular Degeneration using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2011;118:2434. doi:10.1016/J.OPHTHA.2011.05.008
237. Cai T, Zhao J, Yang Y, et al. Hydroxychloroquine use reduces mortality risk in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lupus.* 2022;31:1714-1725. doi:10.1177/09612033221129774
238. Arias-Peso B, Chacón González M, García-Navarro D, et al. Automated analysis of choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. *Int Ophthalmol.* 2024;44. doi:10.1007/S10792-024-03016-W
239. Entezari M, Karimi S, Ramezani A, et al. Choroidal Thickness in Healthy Subjects. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13:39-43. doi:10.4103/JOVR.JOVR\_148\_16

240. Ferreira CS, Beato J, Falcao MS, et al. Choroidal Thickness in Multisystemic Autoimmune Diseases without Ophthalmologic Manifestations. *Retina*. 2017;37:529-535. doi:10.1097/IAE.0000000000001193 [doi]
241. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012;119:2572. doi:10.1016/J.OPHTHA.2012.06.065
242. Dima A, Jurcut C, Chasset F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14. doi:10.1177/1759720X211073001
243. Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye. Histopathologic observations by electron microscopy. *Am J Ophthalmol*. 1972;73:229-235. doi:0002-9394(72)90137-7 [pii]
244. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:461-469. doi:10.1001/ARCHOPHTHALMOL.2011.371
245. Halouani S, Le HM, Querques G, et al. CHOROIDAL VASCULARITY INDEX IN HYDROXYCHLOROQUINE TOXIC RETINOPATHY: A Quantitative Comparative Analysis Using Enhanced Depth Imaging In Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2023;43:94-101. doi:10.1097/IAE.0000000000003638
246. Hasan N, Driban M, Mohammed AR, et al. Effects of hydroxychloroquine therapy on choroidal volume and choroidal vascularity index. *Eye (Lond)*. 2024;38:620-624. doi:10.1038/S41433-023-02747-X
247. Tan CS, Cheong KX, Lim LW, Sadda SR. Comparison of macular choroidal thicknesses from swept source and spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:995-999. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-307541
248. Lee I, Gomez AR, Kim AHJ, et al. Association of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity With Choroidal Thickness. *J Clin Rheumatol*. 2024;30:E58-E62. doi:10.1097/RHU.0000000000002036
249. Ferreira A, Viveiros L, Faria R, et al. Subclinical choroidal involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology e*. 2024;262. doi:10.1007/S00417-024-06526-6
250. Khadka P, Kharel Sitaula R, Mishra SK, et al. Choroidal Thickness Measurement in Systemic Lupus Erythematosus Patients with or Without Ocular Manifestation. *J Nepal Health Res Counc*. 2024;22:130-134. doi:10.33314/JNHRC.V22I01.4903
251. Méndez Martínez S, Sáez Comet L, Sancho Moros E, et al. Error diagnóstico en pacientes catalogados como retinopatía asociada a fármacos antipalúdicos: ¿toxicidad real o podemos reintroducir del fármaco? In: XXIII Congreso de La Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2019.
252. Levine DA, Mathew NE, Jung EH, et al. Characteristics of Vitamin A Deficiency Retinopathy at a Tertiary Referral Center in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2024;8:126-136. doi:10.1016/J.ORET.2023.08.021

253. Savige J, Amos L, Ierino F, et al. Retinal disease in the C3 glomerulopathies and the risk of impaired vision. *Ophthalmic Genet.* 2016;37:369-376. doi:10.3109/13816810.2015.1101777
254. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15:845-851. doi:10.1177/0961203306070002
255. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:405-412. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEU343
256. Zweifel SA, Maygar I, Berger W, et al. Multimodal imaging of autosomal dominant drusen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012;229:399-402. doi:10.1055/S-0031-1299404
257. Christensen DRG, Brown FE, Cree AJ, et al. Sorsby fundus dystrophy - A review of pathology and disease mechanisms. *Exp Eye Res.* 2017;165:35-46. doi:10.1016/J.EXER.2017.08.014
258. Gliem M, Hendig D, Finger RP, et al. Reticular pseudodrusen associated with a diseased bruch membrane in pseudoxanthoma elasticum. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:581-588. doi:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2015.117
259. Nicklason E, Ham Y, Ng D, et al. Retinal drusen counts are increased in inflammatory bowel disease, and with longer disease duration, more complications and associated IgA glomerulonephritis. *Sci Rep.* 2022;12:11744. doi:10.1038/S41598-022-15232-4
260. Gerth C, Hauser D, Delahunt PB, et al. Assessment of multifocal electroretinogram abnormalities and their relation to morphologic characteristics in patients with large drusen. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1404-1414. doi:10.1001/ARCHOPHT.121.10.1404
261. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: Risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Archives of Ophthalmology.* 2011;129:30-39. doi:10.1001/archophthalmol.2010.321
262. Harrison WW, Bearse MA, Ng JS, et al. Reproducibility of the mfERG between instruments. *Doc Ophthalmol.* 2009;119:67-78. doi:10.1007/S10633-009-9171-Z
263. Bijan S, Yu SY, Kiri G, et al. Effect of spatial averaging on the amplitude ring ratio in multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 2022;144:41-52. doi:10.1007/S10633-021-09850-Y
264. Fortune B, Johnson CA. Decline of photopic multifocal electroretinogram responses with age is due primarily to preretinal optical factors. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2002;19:173. doi:10.1364/JOSAA.19.000173
265. Vatcher D, Dorfman AL, Shen Y, et al. Revealing a retinal facilitatory effect with the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol.* 2019;138:117-124. doi:10.1007/S10633-019-09674-X
266. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:1377-1382. doi:10.1016/S0161-6420(02)01168-5
267. Morsman CDG, Livesey SJ, Richards IM, et al. Screening for hydroxychloroquine retinal toxicity: is it necessary? *Eye (Lond).* 1990;4 ( Pt 4):572-576. doi:10.1038/EYE.1990.79

268. Blyth C, Lane C. Hydroxychloroquine retinopathy: is screening necessary? Intensive screening is not necessary at normal doses. *BMJ : British Medical Journal*. 1998;316:716. doi:10.1136/BMJ.316.7133.716
269. Rosenbaum JT, Costenbader KH, Desmarais J, et al. American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 Joint Statement on Hydroxychloroquine Use With Respect to Retinal Toxicity. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:908-911. doi:10.1002/ART.41683
270. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye (Lond)*. 2018;32:1168-1173. doi:10.1038/s41433-018-0136-x [doi]
271. Verolino M, Grassi P, Sosto G, et al. Lean approach to the management of patients undergoing intravitreal injections during COVID-19 pandemic. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211018892. doi:10.1177/25158414211018893
272. Almeida-Brasil CC, Hanly JG, Urowitz M, et al. Retinal toxicity in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus on hydroxychloroquine. *Lupus Sci Med*. 2022;9:e000789. doi:10.1136/LUPUS-2022-000789
273. Alieldin RA, Boonarpa N, Saedon H. Outcomes of screening for hydroxychloroquine retinopathy at the Manchester Royal Eye Hospital: 2 years' audit. *Eye*. 2022;37:1410. doi:10.1038/S41433-022-02159-3
274. Jorge AM, Melles RB, Marmor MF, et al. Risk Factors for Hydroxychloroquine Retinopathy and Its Subtypes. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2410677. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2024.10677
275. Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121:1257-1262. doi:10.1016/J.OPHTHA.2013.12.002
276. Shirakami T, Omura T, Fukuda H, et al. Real-World Analysis of the Aging Effects on Visual Field Reliability Indices in Humans. *J Clin Med*. 2021;10:5775. doi:10.3390/JCM10245775
277. Ahn SJ, Kim JH. Causes and trends of late diagnosis in Korean patients with hydroxychloroquine retinopathy. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/FMED.2023.1238226
278. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. SLEDAI-2K for a 30-day window. *Lupus*. 2010;19:49-51. doi:10.1177/0961203309346505
279. Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in a longitudinal evaluation. *Lupus*. 2011;20:67-70. doi:10.1177/0961203310385163
280. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:93-96. doi:10.1191/096120301670679959
281. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:385-389. doi:10.1126/SCIENCE.1109557

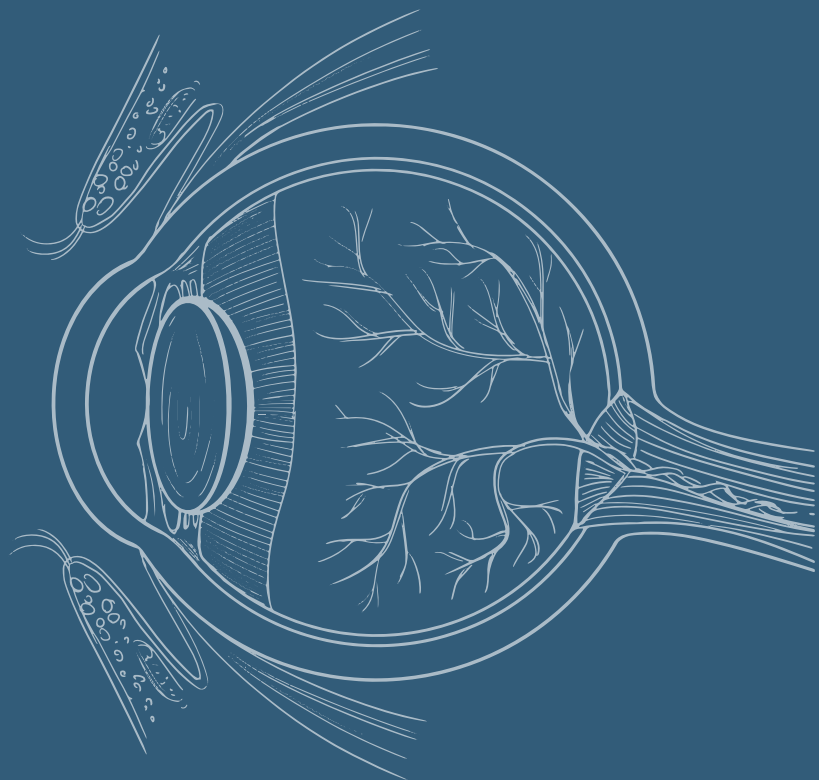
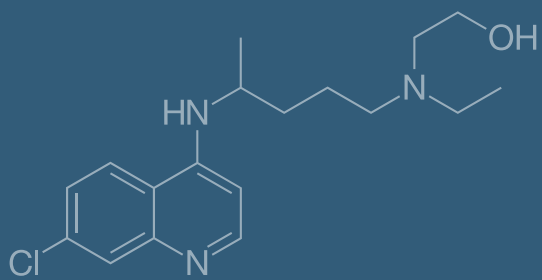
282. Shughoury A, Sevgi DD, Ciulla TA. The complement system: a novel therapeutic target for age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24:1887-1899. doi:10.1080/14656566.2023.2257604
283. Wang S Bin, Narendran S, Hirahara S, et al. DDX17 is an essential mediator of sterile NLRC4 inflammasome activation by retrotransposon RNAs. *Sci Immunol*. 2021;6. doi:10.1126/SCIIMMUNOL.ABI4493
284. Yagi M, Miyake M, Mori Y, et al. Natural Course of Pachychoroid Pigment Epitheliopathy. *Ophthalmology science*. 2022;2. doi:10.1016/J.XOPS.2022.100201
285. Bolukbasi S, Erden B, Cakir A, et al. Pachychoroid Pigment Epitheliopathy and Choroidal Thickness Changes in Coeliac Disease. *J Ophthalmol*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/6924191
286. Abrishami M, Daneshvar R, Emamverdian Z, et al. Spectral-domain optical coherence tomography assessment of retinal and choroidal changes in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2022;12. doi:10.1186/S12348-022-00297-Z
287. Neto TSR, Neto EDS, Balbi GGM, et al. Ocular findings in asymptomatic patients with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2022;31:1800-1807. doi:10.1177/09612033221133687
288. Zaafrane N, Fendouli I, Abdesslem N Ben, et al. Choroidal involvement in patients with catastrophic anti-phospholipid syndrome: Two case reports. *Eur J Ophthalmol*. 2024;34:NP111-NP117. doi:10.1177/11206721231185813
289. Holtz JK, Larsson JME, Hansen MS, et al. Pachychoroid Spectrum Diseases in Patients with Cushing's Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analyses. *J Clin Med*. 2022;11. doi:10.3390/JCM11154437
290. Artaraz J, Arteagabeitia A, Ugarte A, et al. Analysis of spectral domain Optical Coherence Tomography findings in patients with Systemic Lupus Erythematosus on Hydroxychloroquine therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1145-1145.







## 10. ANEXOS





## **10.1 ANEXO 1. CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS DE ARAGÓN (CEICA)**



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. EPA19/063

22 de enero de 2020

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 22/01/2020, Acta N° 02/2020 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: ESTUDIO DEL EFECTO DE LA HIDROXICLOROQUINA Y LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS A NIVEL OFTALMOLÓGICO MEDIANTE ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.**

**Alumno: Borja Arias del peso**  
**Directora: Silvia Méndez Martínez**

**Versión protocolo: V 2.0 de 20/12/2019**

**Versión documento de información y consentimiento: V 2.0 de 20/12/2019**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza  
GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B  
Firmado digitalmente por GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2020.01.27 10:19:05 +01'00'  
María González Hínjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



## 10.2 ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO





### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del PROYECTO:** Estudio de la utilidad de la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) en el cribaje de la retinotoxicidad asociada al uso de hidroxiclороquina. Influencia de diferentes enfermedades reumáticas en los hallazgos en OCT-A.

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado (y para que se realice el análisis genético –si procede-).

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:    sí    no    (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha: .....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador: .....

Fecha: .....



## 10.3 ANEXO 3. ARTÍCULOS DERIVADOS DE LA TESIS



Int Ophthalmol (2024) 44:40  
<https://doi.org/10.1007/s10792-024-03016-w>

## ORIGINAL PAPER



# Automated analysis of choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine

Borja Arias-Peso · María Chacón González · Damián García-Navarro · María Pilar Ruiz del Tiempo · Nieves Pardiñas Barón · Luis Sáez-Comet · Oscar Ruiz-Moreno · Francisco Bartol-Puyal · Silvia Méndez-Martínez · Luis Pablo Júlvez

Received: 23 May 2023 / Accepted: 9 January 2024  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2024

## Abstract

**Purpose** To evaluate the influence of hydroxychloroquine (HCQ) in choroidal thickness (CT) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), considering the possible impact of disease activity on the choroid. **Methods** Cross-sectional study comparing three groups: two groups of SLE patients treated with HCQ without HCQ-retinopathy (32 eyes/32 patients with <5 years of HCQ (group 1) and 44 eyes/44 patients

with >5 years of HCQ (group 2)), and an age-matched healthy control group of 46 eyes/46 patients (group 3). A complete ophthalmic examination was performed, including swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) Triton (Topcon). Data were correlated to systemic disease activity parameters.

**Results** CT was thicker in group 1 compared to group 3 in central, nasal, and superior sectors, and to group 2 in inner superior and outer inferior sectors ( $p < 0.05$ ). In the correlation analysis, disease activity and CT were inversely correlated in most sectors ( $p < 0.05$ ). In the regression analysis, HCQ was related to thinner CT in temporal and inferior sectors and disease activity with variations in nasal sectors ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions** In SLE patients, HCQ is correlated to decreased CT, especially in the inferior and temporal areas. The choroid shows different responses to SLE activity and HCQ, and some sectors may be more sensitive than others.

**Keywords** Choroid · Biomarker · Hydroxychloroquine · Retinotoxicity · Systemic lupus erythematosus

B. Arias-Peso (✉) · M. Chacón González · D. García-Navarro · M. P. Ruiz del Tiempo · N. Pardiñas Barón · O. Ruiz-Moreno · F. Bartol-Puyal · S. Méndez-Martínez · L. Pablo Júlvez  
 Department of Ophthalmology, Miguel Servet University Hospital, 1-3 Isabel la Católica Street, 50009 Zaragoza, Spain  
 e-mail: [arias\\_bor@hotmail.com](mailto:arias_bor@hotmail.com)

B. Arias-Peso · M. Chacón González · D. García-Navarro · M. P. Ruiz del Tiempo · N. Pardiñas Barón · O. Ruiz-Moreno · F. Bartol-Puyal · S. Méndez-Martínez · L. Pablo Júlvez  
 Miguel Servet Ophthalmology Research Group (GIMSO), Aragon Health Research Institute (IIS Aragón), Zaragoza, Spain

B. Arias-Peso · M. Chacón González · D. García-Navarro · M. P. Ruiz del Tiempo · N. Pardiñas Barón · L. Sáez-Comet · O. Ruiz-Moreno · F. Bartol-Puyal · S. Méndez-Martínez · L. Pablo Júlvez  
 University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

L. Sáez-Comet  
 Department of Internal Medicine, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease with autoimmune origin. Its prevalence varies according to ethnicity but the

reported prevalence in North America is 241/100000 people [1]. Women are more frequently affected than men [1]. A wide spectrum of clinical manifestations is possible as potentially any organ can be affected. The most frequent symptoms are non-specific followed by musculoskeletal manifestations [2]. The treatment of SLE combines corticosteroids with different immunosuppressants [3]. Hydroxychloroquine (HCQ) is widely used in its treatment and has shown higher survival rates due to its anti-inflammatory, antithrombotic and immunomodulatory properties [4, 5].

The choroid is a vascular ocular structure whose main function is to supply oxygen and nutrients to the outer retina [6], but different physiological situations, diseases or treatments cause changes in this structure [7, 8]. Changes in choroidal thickness (CT) have been described in SLE [9] and other systemic autoimmune diseases (such as systemic sclerosis [10] and rheumatoid arthritis [11]), as part of their vascular involvement, as well as in long term HCQ treatment [12].

The study of the choroid in patients with SLE has shown inconsistent results probably because those studies analyzed SLE or HCQ independently, ignoring disease activity at the time of image acquisition. Altinkaynak et al. and Dias-Santos et al. [13, 14], found a decreased CT in patients with SLE, while Ağin et al. observed an increased CT compared to healthy controls [15]. Focusing on HCQ, Ahn et al. have found a decreased CT in patients with established retinotoxicity [12], without assessing CT in previous stages. In addition, many of these studies include patients with different diseases, which probably experience different choroidal behaviors [12]. For example, CT has been quantified thinner than controls in patients with rheumatoid arthritis [11].

The objective of the present study is to evaluate CT in patients with SLE treated with HCQ in comparison with age-matched healthy subjects, considering the possible impact of disease activity on the choroid.

## Methods

### Sample selection

The study protocol adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board (EPA 21/013). From January

2021 to March 2022, all individuals who met the inclusion criteria and provided informed written consent were consecutively enrolled.

A cross-sectional study was designed, and participants were included in three groups: patients with SLE treated with HCQ for < than 5 years (group 1), patients with SLE treated with HCQ for > than 5 years (group 2), and age-matched healthy controls (group 3). The criterion of 5 years of HCQ treatment to establish two groups of patients (group 1 and 2) was decided because it is the time from which the risk of HCQ retinopathy increases [16]. Thus, by establishing two groups based on risk, the possible influence of HCQ on CT can be inferred as minimum in group 1 and possible in group 2.

Inclusion criteria for group 1 and 2 were age above 18 years old, confirmed diagnosis of SLE according to 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) classification criteria [17] and HCQ treatment for < than 5 years in group 1 and > than 5 years in group 2.

Inclusion criteria for group 3 were age above 18 years old and healthy. Healthy controls were recruited among patient companions (friends and family members) as well as health system professionals, and were matched to SLE patients based on age and sex. Medical records of the control group were examined to verify the absence of systemic autoimmune disease.

Exclusion criteria for all participants were age over 55 years, race different from Caucasian, active systemic disease requiring doses of corticosteroids greater than 5 mg/day in the present or the past three months, presence of ophthalmological disease (with special attention to ophthalmological alterations in relation to SLE, for example lupus chorioretinopathy [18]), signs of uveitis in the ophthalmological examination, myopia greater than -6D or 26 mm of axial length, hyperopia greater than +3D, intraocular pressure (IOP) > 21 mmHg or glaucoma, advanced cataracts (greater than grade 3 in the "Lens Opacity Classification Scheme" [19]), or other causes of alteration in the transparency of the media that could interfere good quality images and signs of HCQ retinotoxicity in fundus autofluorescence, SS-OCT and 10:2 campimetry.

### Study protocol

A comprehensive ophthalmologic examination was performed on all participants, including best-corrected visual acuity (BCVA) in decimal scale, biomicroscopy of the anterior segment with slit-lamp, intraocular pressure (IOP) with Goldmann applanation tonometry, optical biometry (IOLMaster 500, Carl Zeiss, Meditec, Jena, Germany), ophthalmoscopy of the posterior segment and SS-OCT Deep Range Image (DRI) Triton (version 1.1.7, Topcon Corporation, Tokyo, Japan). Only one eye from each patient was randomly chosen.

Fundus autofluorescence (FAF) with SS-OCT Triton and 10:2 campimetry (Humphrey, Carl Zeiss, Germany) were also performed in patients with SLE to discard retinotoxicity due to HCQ or any other type of retinal damage secondary to disease such as lupus retinopathy and choroidopathy.

OCT scans were obtained by an experienced technician after pharmacological pupillary dilation. Measurements were made for all patients in the same time range, between 4:00 PM and 6:00 PM, and under scotopic light conditions. A macular 7×7 mm three-dimensional (3D) cube centered on the fovea was analyzed three times, and only the highest quality image was selected for analysis. Only one eye per subject was randomly included in the analysis. Choroidal segmentation was performed automatically, and CT measurements were generated in the nine fields of the ETDRS grid. An independent observer subsequently reviewed the obtained images to detect possible automatic segmentation errors.

In patients with SLE, variables related to disease and treatment were collected from their clinical records. Data comprised duration of the disease, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Lupus Impact Tracker (LIT), Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC), duration of treatment, daily, average and cumulative dose of HCQ, and analytical parameters such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), leukocytes, platelets and anti-double stranded DNA antibodies (anti-dsDNA).

SLICC scale is a validated scale widely used for the diagnosis of accumulated damage in SLE. Is based on clinical and immunological parameters that assess irreversible organic damage [20]. The maximum score is 47 (maximum damage) and the

minimum 0. SLEDAI score is usually used during the follow-up of the patient as it measures the current clinical and immunological activity of the patient with SLE on the day of the examination or 10 days before. It includes ophthalmic items to analyze lupus retinopathy. Score ranges from 0 to 105 (maximum disease) [21]. LIT score is a self-performed test that measures the subjective disease changes in 10 questions. Score ranges from 0 to 40 (maximum disease) [22].

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software for Windows (version 20.0; IBM Corporation, Somers, NY, USA). Normality of variables was verified with Kolmogorov–Smirnov test. ANOVA test with Bonferroni *post-hoc* analysis was used to compare CT between groups. If the *p* value of ANOVA was not significant, the *p* value of *post-hoc* analysis was not calculated. Pearson's correlations and linear regression analysis were also performed. For all analyses, *p* < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Demographics and clinical features

A total of 122 eyes of 122 participants were included in the study: 32 eyes of 32 patients in group 1, 44 eyes of 44 patients in group 2, and 46 eyes of 46 age-matched healthy controls in group 3. Demographic features are available in Table 1. There were no demographic differences between the three groups.

Table 2 shows the clinical features in relation to the disease and the treatment of groups 1 and 2. There were only statistical differences between both groups in relation to the duration of the disease ( $81.82 \pm 65.34$  months in group 1, and  $136.16 \pm 65.36$  in group 2; *p* = 0.001) and duration of treatment with HCQ ( $34.19 \pm 19.92$  months in group 1 and  $104.96 \pm 49.86$  in group 2; *p* = 0.000).

Disease indexes were low in the two SLE groups (group 1 and 2), with no differences between both groups. SLEDAI and SLICC scores were minimum and LIT score values were below the 50th percentile.

**Table 1** Demographic data of the included participants

	Group 1 (SLE < 5 years HCQ)	Group 2 (SLE > 5 years HCQ)	Group 3 (Healthy controls)	<i>p</i>
Number of eyes (patients)	32 (32)	44 (44)	46 (46)	NA
Age, years	40.11 ± 10.47	44.76 ± 7.91	41.15 ± 9.16	0.06
Sex, men/women	3/29	1/43	6/40	NA
BCVA, logMAR mean ± SD (Snellen)	0 ± 0.14 (20/20)	0 ± 0.13 (20/20)	− 0.05 ± 0.7 (20/18)	0.093
IOP, mmHg	13.19 ± 2.36	13.98 ± 2.77	13.96 ± 3.07	0.401
AL, mm	23.56 ± 1.03	23.47 ± 0.96	23.81 ± 0.93	0.249
Spherical equivalent, D	− 0.68 ± 1.48	− 0.35 ± 1.29	− 1.18 ± 1.91	0.052

*SLE* systemic lupus erythematosus, *HCQ* hydroxychloroquine, *BCVA* best-corrected visual acuity, *IOP* intraocular pressure, *AL* axial length, *D* diopters, *NA* not applicable

**Table 2** Clinical features of the included patients

	Group 1 (SLE < 5 years HCQ)	Group 2 (SLE > 5 years HCQ)	<i>p</i>
SLE duration, months	81.82 ± 65.34	136.16 ± 65.36	0.001
SLEDAI Score (0–105)	1.94 ± 1.46	1.66 ± 1.75	0.431
<i>SLE</i> systemic lupus erythematosus, <i>HCQ</i> hydroxychloroquine, <i>SLEDAI</i> systemic lupus erythematosus disease activity index, <i>SLICC</i> systemic lupus international collaborating clinics damage index, <i>LIT</i> lupus impact tracker, <i>ESR</i> erythrocyte sedimentation rate, <i>CRP</i> C-reactive protein, <i>anti-dsDNA</i> anti- double stranded DNA antibodies	SLICC Score (0–47) LIT Score (0–40) HCQ duration, months HCQ daily dose, mg/kg HCQ average dose, mg HCQ cumulative dose, mg ESR, mm/h CRP, mg/dl Leukocytes, 10 <sup>3</sup> /μL Platelets, 10 <sup>3</sup> /μL anti-dsDNA, IU/ml	0.53 ± 0.76 0.91 ± 1.58 16.05 ± 12.73 104.96 ± 49.86 3.29 ± 1.65 3.43 ± 1.25 673.03 ± 362.47 14.26 ± 11.67 0.45 ± 0.56 6.68 ± 2.77 243.41 ± 52.94 29.27 ± 49.41	0.394 0.435 0.000 0.275 0.709 0.000 0.785 0.654 0.561 0.683 0.858

#### Choroidal thickness measurements

Table 3 shows mean CT in the nine ETDRS sectors in each group. Group 1 (SLE < 5 years HCQ) experienced thicker choroid values than group 3 (healthy controls) in central, nasal and superior sectors ( $p < 0.05$ ). Differences in mean CT were  $46.16 \mu\text{m} \pm 18.33$  in nasal sector,  $55.89 \mu\text{m} \pm 17.77$  in inner nasal sector,  $52.78 \mu\text{m} \pm 16.97$  in outer nasal sector,  $45.71 \mu\text{m} \pm 16.39$  in inner superior sector and  $39.20 \mu\text{m} \pm 15.80$  in outer superior sector. Group 1 (SLE < 5 years HCQ) also showed thicker choroid than group 2 (SLE > 5 years HCQ) in inner superior and outer inferior sectors ( $p < 0.05$ ). The CT of group 2 was also thicker than group 3 in most of the

choroidal sectors, but no significant differences were found.

#### Correlation and linear regression analysis

Table 4 shows the correlation analysis between demographic data and clinical features and CT in each ETDRS sector in patients with SLE (group 1 and 2). Only statistically significant correlations are shown.

Age and axial length (AL) were inversely correlated with CT in most choroidal sectors ( $p < 0.05$ ). In addition, the LIT score showed a statistically significant association with the CT of all sectors (low negative correlation) except for the inner inferior and outer nasal. Levels of anti-dsDNA showed a statistically



**Table 3** Mean CT in the nine ETDRS sectors in each group

ETDRS sector	Group 1 (SLE < 5 years HCQ)		Group 2 (SLE > 5 years HCQ)		Group 3 (Healthy)		<i>P</i> (ANOVA)	<i>P</i> ( <i>post-hoc</i> )			
	Mean, $\mu\text{m}$	SD	Mean, $\mu\text{m}$	SD	Mean, $\mu\text{m}$	SD			Groups 1–2	Groups 2–3	Groups 1–3
Center	320.28	78.74	282.41	70.24	274.11	73.01	0.036	0.129	1		0.039
Inner temporal	311.77	95.52	278.78	67.40	276.69	63.84	0.089				
Inner superior	320.24	88.37	279.48	65.61	274.52	62.62	0.014	0.046	1		0.019
Inner nasal	303.19	93.1	262.13	72.30	247.24	69.23	0.007	0.071	1		0.006
Inner inferior	303.98	89.22	266.43	73.20	262.17	73.51	0.048	0.120	1		0.064
Outer temporal	296.18	90.60	258.67	65.49	263.72	58.07	0.056				
Outer superior	313.22	76.73	275.90	65.13	274.02	66.00	0.028	0.063	1		0.044
Outer nasal	245.73	92.07	209.66	65.87	192.95	66.20	0.009	0.112	1		0.07
Outer inferior	290.25	85.49	245.87	72.03	251.65	71.39	0.030	0.038	1		0.085

*SLE* systemic lupus erythematosus, *HCQ* hydroxychloroquine, *SD* standard deviation

significant association with the CT in all sectors (moderate negative correlation) except for the outer inferior. Platelets, CRP, and leukocytes showed a low-moderate positive correlation in one or two sectors.

Correlation analysis also showed a positive association between SLEDAI score and daily dose of HCQ ( $r=0.253$ ,  $p=0.029$ ), and a positive association between SLICC score and HCQ treatment duration ( $r=0.233$ ,  $p=0.043$ ).

Table 5 shows the linear regression analysis performed for patients with SLE (group 1 y 2). HCQ showed a negative association with CT in most choroidal sectors, especially in temporal and inferior sectors. On the contrary, the disease activity only showed association with nasal and outer temporal choroidal sectors. SLEDAI score was positively related to CT, whereas LIT score, CRP and anti-dsDNA were negatively related to CT.

## Discussion

Both SLE and HCQ may cause choroidal changes. However, it is difficult to differentiate who is responsible for these anatomical variations in CT because HCQ is the standard of treatment in SLE patients [4, 23], and all patients are currently treated with HCQ from the time of diagnosis. In this study, we are trying to quantify the choroidal profile in SLE and to elucidate those factors that have a major influence on CT. The three study groups were comparable in age,

IOP, AL and spherical equivalent. In addition, none of the patients presented SLE chorioretinopathy or HCQ toxicity.

Healthy individuals showed a normal CT distribution [24], with lower values on the nasal side and thicker on the temporal and superior sectors. SLE patients maintained this pattern of CT, as well. Patients with SLE and < 5 years of treatment with HCQ showed increased CT compared to the healthy controls in central, nasal, and superior choroidal sectors. However, there were no differences between healthy and SLE patients with > 5 years of treatment. The greatest difference in CT was found in the nasal choroidal sector ( $55.89 \pm 17.77 \mu\text{m}$  in inner nasal, and  $52.78 \pm 16.97 \mu\text{m}$  in outer nasal sector), which is in fact the thinnest choroidal sector in healthy subjects. Patients with SLE for > 5 years showed a significantly decrease in CT than patients with < than 5 years of disease in some choroidal sectors (inner superior and outer inferior). Disease activity may not be responsible for this thinning because there were no differences in disease activity scales (measuring chronic and acute activity) in both groups. That is why we hypothesize that HCQ may be behind the mechanism of choroidal atrophy in group 2, as was also described by Ahn et al. [12], but in patients with established retinotoxicity.

The analysis of CT in patients with SLE has shown controversial results in different studies. This is probably because these studies analyze independently the influence of the disease and the treatment. Among

**Table 4** Correlation analyses between demographic data and clinical features and CT in each ETDRS sector in patients with SLE

Variable	Group 1 + group 2 (SLE patients)		
	ETDRS sector	Pearson correlation	<i>p</i>
Age	Center	−0.251	0.024
	Inner temporal	−0.299	0.007
	Inner inferior	−0.243	0.029
	Outer temporal	−0.353	0.001
	Outer inferior	−0.269	0.015
AL	Center	−0.233	0.036
	Inner temporal	−0.235	0.034
	Inner nasal	−0.273	0.014
	Inner inferior	−0.373	0.010
	Outer temporal	−0.232	0.037
	Outer nasal	−0.323	0.003
	Outer inferior	−0.382	0.000
LIT score	Center	−0.266	0.020
	Inner temporal	−0.247	0.031
	Inner superior	−0.235	0.041
	Inner nasal	−0.235	0.041
	Outer temporal	−0.274	0.017
	Outer superior	−0.217	0.017
	Outer inferior	−0.247	0.032
Anti-dsDNA	Center	−0.398	0.001
	Inner temporal	−0.364	0.003
	Inner superior	−0.382	0.002
	Inner nasal	−0.382	0.020
	Inner inferior	−0.288	0.020
	Outer temporal	−0.302	0.014
	Outer superior	−0.344	0.005
Platelets	Outer nasal	−0.347	0.005
	Outer superior	0.228	0.048
CRP	Outer nasal	0.301	0.008
	Outer nasal	0.255	0.030
Leukocytes	Outer nasal	0.275	0.016

SLE systemic lupus erythematosus, *HCQ* hydroxychloroquine, *SD* standard deviation, *LIT* lupus impact tracker, *Anti-dsDNA* anti-double stranded DNA antibodies, *AL* axial length, *CRP* C-reactive protein

those authors who have studied CT focusing on the disease, most have found an increased CT in patients with SLE [15, 25, 26]. Our results were similar, but CT values in our study population were subtler. This is probably because the activity and damage scales in the patients in our study were very low. Conversely, Altinkaynak et al. found decreased CT in patients

**Table 5** Linear regression analysis for patients with SLE

Dependent variable	Coefficient	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
<i>CT inner temporal</i>			
HCQ average dose	−0.547	0.031	0.164
<i>CT inner nasal</i>			
LIT score	−1.155	0.045	0.138
<i>CT inner inferior</i>			
HCQ cumulative dose	−0.130	0.005	0.340
AL	−28.844	0.032	
<i>CT outer temporal</i>			
HCQ daily dose	−38.324	0.000	0.648
CRP	−86.651	0.001	
HCQ duration	−0.462	0.045	
<i>CT outer nasal</i>			
SLEDAI score	24.891	0.002	0.523
Anti-dsDNA	−0.751	0.009	
AL	−23.644	0.023	
<i>CT outer inferior</i>			
AL	−35.953	0.007	0.410
HCQ cumulative dose	−0.105	0.16	

*CT* choroidal thickness, *HCQ* hydroxychloroquine, *SD* standard deviation, *LIT* Lupus Impact Tracker, *Anti-dsDNA* anti-double stranded DNA antibodies, *AL* axial length, *CRP* C-reactive protein

with SLE, and they attributed this thinning to choroidal ischemia and atrophy [13], without considering the possible influence of the treatment.

Our data suggest that after 5 years of treatment with HCQ, CT decreases in patients with SLE, since the group of patients with HCQ > 5 years presents a thinner CT than group 1. Ahn et al. found a thinner CT and choriocapillary degeneration in those patients with HCQ retinopathy compared to patients treated with HCQ without established retinopathy, being the first study to suggest the influence of HCQ on the choroid [12]. However, they also included patients with rheumatoid arthritis that can also experience decreased CT [11]. Recently, Polat et al. have found a decreased CT in patients with rheumatoid arthritis treated with HCQ, without considering the possible influence of the disease on the choroid [27]. On the other hand, Karti et al. analyzed the effects of HCQ on the choroid in patients with rheumatoid arthritis after a year of treatment, finding increased CT after treatment, but assuming that it was a clinically negligible small difference [11]. Table 6 summarizes the results of all these studies.

**Table 6** Summary of studies about CT in patients with SLE or in treatment with HCQ

Reference	Purpose	Methodology	Results	Limits
Ferreira et al. [25]	Evaluate CT in multisystemic autoimmune diseases	75 patients with autoimmune diseases (43 SLE patients) vs. 80 healthy controls	Thicker CT in SLE than controls No influence of HCQ on CT	CT measured in a single horizontal section
Braga et al. [26]	Evaluate CT in SLE with nephritis	15 patients with lupus nephritis vs. 15 SLE patients without nephritis and 15 healthy controls	Thicker CT in SLE with nephritis	Manual readjusted of CT measurement Possible influence of HCQ unknown
Agin et al. [15]	Evaluate CT in juvenile SLE	21 juvenile SLE patients vs. 21 healthy controls	Thicker CT in juvenile SLE patients No correlation with immunological parameters,	CT measured manually
Altinkaynak et al. [13]	Evaluate the effect of SLE on CT	58 SLE patients vs. 58 healthy controls	Thinner CT in SLE patients	Possible influence of HCQ unknown
Dias-Santos et al. [14]	Evaluate CT in SLE patients	68 SLE patients vs. 50 healthy controls	Thinner CT in SLE patients	Not statistically significant results
Ahn et al. [12]	Evaluate CT in patients using HCQ	20 patients with SLE or rheumatoid arthritis with HCQ retinopathy vs. 104 without HCQ retinopathy	Thinner CT in HCQ retinopathy patients	Patients with different diseases
Karti et al. [11]	Evaluate CT in rheumatoid arthritis and the effects of short-term HCQ treatment	30 rheumatoid arthritis patients (before and after 1 year HCQ treatment) vs. 30 healthy controls	Thinner CT in rheumatoid arthritis patients Thicker CT after 1 year treatment	CT measured manually
Polat et al. [27]	Investigate whether CT were affected in patients under HCQ	59 patients with rheumatoid arthritis under HCQ treatment vs. 39 healthy controls	Thinner subfoveal CT in HCQ users Thinner temporal CT in HCQ users more than 5 years	CT measured manually in a single horizontal section Retinotoxicity screening with OCT only Influence of the disease not taken into account

*SLE* systemic lupus erythematosus, *HCQ* hydroxychloroquine, *CT* choroidal thickness

Our study showed low and moderate negative correlations between CT and age or AL in some sectors. This is consistent with previous studies in healthy population [28] and SLE patients [13, 14]. Despite not finding differences in disease activity scales between patients with SLE, we found an association between CT and disease activity parameters (negative for LIT score and Anti-dsDNA, and positive for platelets, CRP and leukocytes). As far as we know, this is the first study that relates CT with the disease activity through analytical and immunological parameters. Other authors such as Ağin et al. tried to find associations with SLEDAI score and immunological parameters, but they found no significant correlations [15]. Similar to the study of Braga et al. [26], we have not found any association between the duration of the disease and CT. However, Altinkaynat et al. found a negative correlation between CT and disease duration [13].

We found positive correlations between disease activity (SLEDAI score) and HCQ dose, as expected, because greater disease activity can be controlled with higher doses of HCQ [29]. Some disease activity parameters were associated with a thinner choroid. However, their influence on some CT sectors disappeared as a predictive variable when HCQ was included as an independent variable in regression analysis. This means that HCQ was highly responsible for the thinning in temporal and inferior choroidal sectors. Therefore, it seems that the choroid shows different responses to SLE activity and HCQ, and some sectors may be more sensitive than others. In our study, the activity and damage scores were very low and therefore had little impact from a clinical point of view. In addition, there were no significant differences between both groups of patients with SLE. Therefore the significance of the correlations of the activity parameters with the CT in our study should be taken with caution. However, since they are low values and without differences between groups, they make both groups comparable and show the possible influence of HCQ on CT.

A thinned choroid is present in HCQ retinopathy [12]. Since none of our patients had signs of it, we can propose two possible mechanisms by which HCQ may cause choroidal thinning before leading to retinotoxicity. On the one hand, the tendency of HCQ to bind to melanin due to its melanotropic characteristics [30] could cause choroidal atrophy that

would ultimately cause alterations in the outer layers of the retina, due to changes in the vasculature. This could be a possible precipitant factor of retinotoxicity. Indeed, the pattern of choroidal involvement that we have found precisely concur at the same locations than prompt HCQ-retinopathy (thinner in the temporal and inferior sectors), thus the thinner CT could be somehow correlated to the macular involvement found in HCQ retinopathy [31]. Polat et al. also found that in users of HCQ for >than 5 years there was a significant reduction in CT on the temporal side compared to the control group [27]. The other mechanism that we propose is that choroidal thinning could also be related to the anti-inflammatory role of HCQ [4], causing a decrease in CT that would tend over time to match the CT of healthy subjects. All these findings suggest that choroidal involvement may be an initial stage of HCQ toxicity, as part of a HCQ “choroidoretinopathy.” At this time, this cannot be concluded in this study, but prospective studies will also be helpful to understand the possible role of the choroid in the screening and early diagnosis of HCQ-retinopathy in these patients.

The strengths of our study are the automatic CT measurements. It has been proved that manual measurements increase variability [32]. Moreover, our study included all ETDRS sectors and not only horizontal OCT slabs. We also take into account disease activity in both groups of patients.

Some limitations are the non-inclusion of patients with SLE without treatment with HCQ, as HCQ is frequently used as treatment for SLE. LUMINA Study revealed an increased survival in patients treated with HCQ, in comparison to other drugs [4], and that is why it is not possible to recruit patients with SLE without HCQ, being a treatment that unless contraindicated is established from the diagnosis of the disease. Another limitation of the study is the relatively small number of patients analyzed, so that larger studies are needed.

In conclusion, SLE patients treated with HCQ for <than 5 years have a thicker choroid compared to healthy controls. The choroid shows different responses to SLE activity and HCQ, and some sectors may be more sensitive than others. HCQ seems to have a greater influence on CT than the disease activity and is associated with a thinner choroid in temporal and inferior sectors. More prospective studies are needed to understand completely the correlation

between disease activity, HCQ retinopathy-choroidopathy and the structure of the choroid.

**Author contributions** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by BAP, MCG, DGN, MPRdT, NPB, LSC, ORM and LPJ. The first draft of the manuscript was written by BAP, FBP and SMM and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

#### Declarations

**Conflict of interest** The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

**Ethics approval** This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee for Clinical Research of Aragon, Spain (CEICA) (Date: 16–06/2021/No: EPA 21/013).

**Consent to participate** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### References

1. Rees F, Doherty M, Grainge MJ et al (2017) The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 56:1945–1961. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEX260>
2. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD (2011) Manifestations of systemic lupus erythematosus [editorial]. *Maedica (Bucur)* 6:330–336. <https://doi.org/10.1155/2012/834291>
3. Bertolaccini ML, Sciascia S, Radin M et al (2018) Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus. *F1000Res*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13941.1>
4. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM et al (2007) Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 66:1168–1172
5. Danza Á, Graña D, Goñi M et al (2016) Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chil* 144:232–240. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012>
6. Huynh E, Chandrasekera E, Bukowska D et al (2017) Past, present, and future concepts of the choroidal scleral interface morphology on optical coherence tomography. *Asia-Pac J Ophthalmol* 6:94–103. <https://doi.org/10.22608/APO.201698>
7. Abadía B, Calvo P, Bartol-Puyal F et al (2019) Repeatability of choroidal thickness measurements assessed with swept-source optical coherence tomography in healthy and diabetic individuals. *Retina* 39:786–793. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002022>
8. Branchini LA, Adhi M, Regatieri CV et al (2013) Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 120:1901–1908. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.066>
9. Steiner M, del Esteban-Ortega MM, Muñoz-Fernández S (2019) Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Surv Ophthalmol* 64:757–769. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.04.007>
10. Coşkun E, Zengin O, Kenan S et al (2016) Evaluation of choroidal thickness in patients with scleroderma. *Eye* 30:588. <https://doi.org/10.1038/EYE.2015.287>
11. Karti O, Ayhan Z, Zengin MO et al (2018) Choroidal thickness changes in rheumatoid arthritis and the effects of short-term hydroxychloroquine treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 26:770–775. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1278777>
12. Ahn SJ, Ryu SJ, Joung JY, Lee BR (2017) Choroidal thinning associated with hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol* 183:56–64
13. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS et al (2016) Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm* 24:254–260. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1006790>
14. Dias-Santos A, Tavares Ferreira J, Pinheiro S et al (2019) Choroidal thickness changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Ophthalmol* 13:1567–1578. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S219347>
15. Ağın A, Kadayıfçılar S, Sönmez HE et al (2019) Evaluation of choroidal thickness, choroidal vascularity index and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 28:44–50. <https://doi.org/10.1177/0961203318814196>
16. Marmor MF, Kellner U, Lai TY et al (2016) Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 123:1386–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>
17. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al (2019) 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78:1151–1159. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
18. Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK et al (2000) Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9:288–298. <https://doi.org/10.1191/096120300680199024>
19. Chylack LT, Leske C, Sperduto R et al (1988) Lens opacities classification system. *Arch Ophthalmol* 106:330–334. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.1988.01060130356020>
20. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB et al (2001) Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus

- erythematosus. *Lupus* 10:93–96. <https://doi.org/10.1191/096120301670679959>
21. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al (1992) Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 35:630–640. <https://doi.org/10.1002/ART.1780350606>
  22. Devilliers H, Bonithon-Kopp C, Jolly M (2017) The lupus impact tracker is responsive to changes in clinical activity measured by the systemic lupus erythematosus responder index. *Lupus* 26:396–402. <https://doi.org/10.1177/0961203316667494>
  23. Cai T, Zhao J, Yang Y et al (2022) Hydroxychloroquine use reduces mortality risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lupus* 31:1714–1725. <https://doi.org/10.1177/0961203221129774>
  24. Entezari M, Karimi S, Ramezani A et al (2018) Choroidal thickness in healthy subjects. *J Ophthalmic Vis Res* 13:39–43. [https://doi.org/10.4103/JOVR.JOVR\\_148\\_16](https://doi.org/10.4103/JOVR.JOVR_148_16)
  25. Ferreira CS, Beato J, Falcao MS et al (2017) Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina* 37:529–535. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001193>
  26. Braga J, Rothwell R, Oliveira M et al (2019) Choroid thickness profile in patients with lupus nephritis. *Lupus* 28:475–482. <https://doi.org/10.1177/0961203319828525>
  27. Polat OA, Okçu M, Yılmaz M (2022) Hydroxychloroquine treatment alters retinal layers and choroid without apparent toxicity in optical coherence tomography. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. <https://doi.org/10.1016/J.PDPDT.2022.102806>
  28. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S et al (2012) Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology* 119:2572. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2012.06.065>
  29. Dima A, Jurcut C, Chasset F et al (2022) Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. <https://doi.org/10.1177/1759720X211073001>
  30. Ramsey MS, Fine BS (1972) Chloroquine toxicity in the human eye. Histopathologic observations by electron microscopy. *Am J Ophthalmol* 73:229–235
  31. Marmor MF (2012) Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol* 130:461–469. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHTHA.LMOL.2011.371>
  32. Tan CS, Cheong KX, Lim LW, Sadda SR (2016) Comparison of macular choroidal thicknesses from swept source and spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 100:995–999. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-307541>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

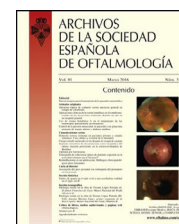
Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.





## ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



### Editorial

## Cribado de retinotoxicidad secundaria a hidroxycloquinina: recomendaciones actuales y perspectivas futuras



### Screening for hydroxychloroquine retinopathy: Current recommendations and future perspectives

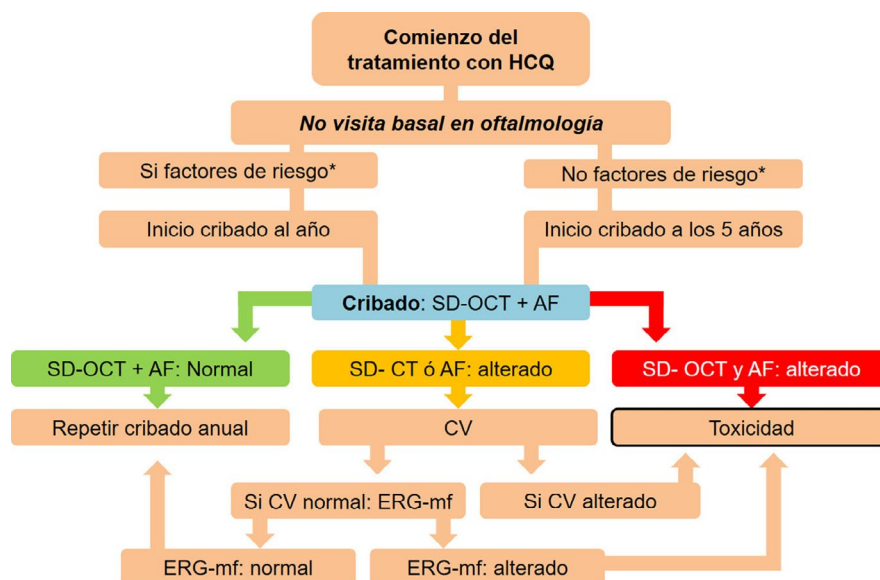
La hidroxycloquinina (HCQ) pertenece al grupo de fármacos antipalúdicos sintéticos y actualmente está indicada en diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico. Uno de sus efectos adversos más graves es la toxicidad retiniana, cuya prevalencia es de un 7,5% y que puede llegar hasta un 20-50% en aquellos pacientes con un consumo superior a 20 años<sup>1</sup>.

Debido al carácter irreversible y dependiente de la dosis de la HCQ, su diagnóstico precoz es fundamental. Para ello se han creado diferentes guías de práctica clínica que establecen sistemas de cribado<sup>1</sup>, cuyo objetivo es encontrar alteraciones antes de que existan manifestaciones fundoscópicas de maculopatía «en ojo de buey», que traduce alteraciones tardías e irreversibles a nivel retiniano. Destaca la guía de la Academia Americana de Oftalmología<sup>2</sup>, así como la del Real Colegio de Oftalmólogos de Reino Unido, que invita a que el cribado se realice de forma telemática o virtual<sup>3</sup>. Estas guías establecen que las pruebas complementarias útiles para el cribado son la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), el campo visual (CV) 10-2, la autofluorescencia (AF) y el electrorretinograma multifocal (ERG-mf). Asimismo, recomiendan prescindir de otras pruebas utilizadas clásicamente en estos pacientes, como son la rejilla de Amsler, los test de colores y la angiografía fluoresceínica, dada su escasa especificidad y por detectar cambios tardíos. Las alteraciones que pueden hacer sospechar retinotoxicidad son el adelgazamiento de los segmentos externos de los fotorreceptores a nivel parafoveal en la SD-OCT, escotomas parafoveales en el CV, aumento de la autofluorescencia a nivel parafoveal en la AF y una reducción de la amplitud o aumento en las ratios de anillo en el ERG-mf<sup>2</sup>.

El Real Colegio de Oftalmólogos de Reino Unido recomendaba hasta el año 2020 una visita basal en menos de 6 meses

del inicio del tratamiento con la realización de una retinografía y SD-OCT. Si las pruebas eran normales, el cribado debía comenzar a los 5 años, salvo ante la existencia de algún factor de riesgo, donde debería realizarse anualmente. Si por el contrario las pruebas estaban alteradas, se recomendaba realizar un CV 10-2. Durante el cribado las pruebas recomendadas en todas las exploraciones eran el CV 10-2, la SD-OCT y la AF, solicitando un ERG-mf en casos que requieran confirmar las alteraciones encontradas<sup>3</sup>. Por otro lado, la Academia Americana de Oftalmología recomienda un cribado más sencillo y variable basado en la retinografía asociada o no a CV 10-2 y SD-OCT en caso de objetivar alteraciones en la misma. En caso de que el paciente lleve más de 5 años con el tratamiento o si existe algún factor de riesgo, debe realizarse un cribado anual basado en el CV 10-2 y la SD-OCT, valorando la AF o el ERG-mf en casos sospechosos<sup>2</sup>. Ambas guías recogen la importancia de valorar de forma conjunta y coordinada con el médico prescriptor del tratamiento los riesgos y beneficios de mantener o suspender el fármaco una vez confirmada la retinotoxicidad.

No obstante, recientemente el Real Colegio de Oftalmólogos de Reino Unido ha actualizado sus recomendaciones con dos importantes novedades. Por un lado, ya no aconseja la realización de una visita basal en pacientes que vayan a iniciar tratamiento con HCQ debido al bajo porcentaje de pacientes que no son aptos para el seguimiento después de realizar estas pruebas. Por otro lado, se elimina el CV como prueba de primera línea y se recomienda su realización exclusivamente ante alteraciones sospechosas en la SD-OCT o la AF (fig. 1), debido a los bajos índices de fiabilidad de los mismos y las citas adicionales que se requieren para su repetición. Estas nuevas recomendaciones han sido justificadas con el carácter limitado de los recursos y del tiempo. Futuros estudios deberán evaluar si son igual de efectivas para el cribado y si estas



**Figura 1 – Nuevas recomendaciones de cribado de retinotoxicidad del Real Colegio de Oftalmólogos de Reino Unido, actualizadas en diciembre de 2020. No se recomienda visita basal en oftalmología para el inicio del tratamiento con hidroxycloquin (HCQ) y el campo visual (CV) ha dejado de ser prueba de primera línea.**

AF: autofluorescencia; ERG-mf: electroretinograma multifocal; SF-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

medidas no afectan al rendimiento general del diagnóstico<sup>4</sup>. En nuestra experiencia, aunque ya no se recomienda el CV como prueba de primera línea, este es muy útil para llegar al diagnóstico precoz o sospecha de retinotoxicidad, sobre todo en aquellos pacientes jóvenes y colaboradores en los que los resultados de este son fiables.

El futuro del cribado de retinotoxicidad por HCQ pasa por las nuevas técnicas de imagen en oftalmología. Diferentes estudios evalúan el papel de la microperimetría y técnicas de óptica adaptativa en estos pacientes<sup>5</sup>. Por otro lado, se han estudiado las alteraciones que puede provocar la HCQ en la vascularización retiniana mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica, encontrando daños visibles incluso antes de que aparezcan alteraciones en otras pruebas de imagen, lo que también ha llevado a investigar el papel de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en el cribado de la retinotoxicidad por HCQ<sup>6</sup>. Otros estudios actuales se centran en poder objetivar y automatizar el diagnóstico de retinotoxicidad. Así, por ejemplo, se ha estudiado la evaluación cuantitativa de las capas externas de la retina como biomarcador de retinotoxicidad<sup>7</sup>, se ha evaluado la reducción de la sensibilidad retiniana del CV para cada uno de los sectores maculares como herramienta para el diagnóstico<sup>8</sup> o se ha examinado la utilidad del *machine learning* en el análisis de los ERG-mf sospechosos de retinotoxicidad<sup>9</sup>.

El desarrollo de las nuevas técnicas de imagen multimodal en oftalmología y el uso de herramientas basadas en inteligencia artificial será fundamental en los próximos años para comprender mejor la fisiopatología de la retinotoxicidad por HCQ y así poder crear protocolos estandarizados que permitan, de una forma ágil, su cribado. Este desarrollo supone un

reto en nuestro campo, dado el creciente número de pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de este tratamiento y el aumento de la esperanza de vida de estos, dos motivos que harán que un mayor número de pruebas sean solicitadas en los servicios de oftalmología y que requerirán de un preciso y coordinado abordaje por nuestra parte.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mavrikakis I, Sfakakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: A reappraisal. *Ophthalmology*. 2003;110:1321–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00409-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00409-3).
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118:415–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.017>.
- Yusuf IH, Foot B, Galloway J, Arden-Jones MR, Watson SL, Yelf C, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: Executive summary. *Eye (Lond)*. 2018;32:1168–73, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-018-0136-x>.
- Yusuf IH, Foot B, Lotery AJ. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on monitoring for



- hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom (2020 revision): Executive summary. *Eye* (Lond). 2021;35:1532-7, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-01380-2>.
5. Iftikhar M, Kaur R, Nefalar A. Microperimetry as a screening test for hydroxychloroquine retinopathy: The Hard-Risk-1 Study. *Retina*. 2019;39:485-91, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000002313>.
  6. Bulut M, Akidan M, Gözkaya O, Erol MK, Cengiz A, Çay HF. Optical coherence tomography angiography for screening of hydroxychloroquine-induced retinal alterations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:2075-81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-018-4117-3>.
  7. Obinna U, Atsuro U, Singh RP. Quantitative assessment of outer retinal layers and ellipsoid zone mapping in hydroxychloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:3-7, <http://dx.doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-312363>.
  8. Bulut M, Erol MK, Toslak D, Akidan M, Kaya Başar E, Çay HF. A new objective parameter in hydroxychloroquine-induced retinal toxicity screening test: Macular retinal ganglion cell-inner plexiform layer thickness. *Arch Rheumatol*. 2018;33:52-8, <http://dx.doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6327>.
  9. Wright T, Yan P, Easterbrook M. Machine learning to identify multifocal ERG deficits in patients taking hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:5959.

B. Arias-Peso <sup>a,b,\*</sup>, S. Méndez-Martínez <sup>a,b,c</sup>  
y N. Pardiñas Barón <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet de Oftalmología (GIMSO), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

<sup>c</sup> Universidad de Zaragoza (UNIZAR), Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [arias.bor@hotmail.com](mailto:arias.bor@hotmail.com) (B. Arias-Peso).

0365-6691/© 2021 Sociedad Española de Oftalmología.  
Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2021.09.001>

