

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“PREVALENCIA DE MACULOPATÍA POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA  
EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES  
Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS”**

Estudio transversal prospectivo realizado en la Unidad Nacional  
de Oftalmología con pacientes de la Unidad de Reumatología  
de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Lesly Odeliz Martínez Velásquez  
Verny Fabián Pérez Monterroso  
Víctor Daniel Estrada Donis  
Ruben Alfonso Paau Pop  
Yennifer María Flores Elías  
Anasophia Fuentes Ramos**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, octubre de 2017

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que las estudiantes:

1. Lesly Odeliz Martínez Velásquez	200210215	2458526700301
2. Verry Fabián Pérez Monterroso	200614504	1654296660411
3. Victor Daniel Estrada Donis	200710338	1916172290101
4. Ruben Alfonso Paau Pop	200721602	1945247951601
5. Yennifer María Flores Elías	200910095	2579599470501
6. Anasophia Fuentes Ramos	200910106	2355581760101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"PREVALENCIA DE MACULOPATÍA POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS"**

Estudio transversal prospectivo realizado en la Unidad Nacional de Oftalmología con pacientes de la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios

Trabajo asesorado por la Dra. Ana Rafaela Salazar de Barrios y revisado por el Dr. César Oswaldo García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el nueve de octubre del dos mil diecisiete

  
DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS  
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que las estudiantes:

- |                                    |           |               |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. Lesly Odeliz Martínez Velásquez | 200210215 | 2458526700301 |
| 2. Verny Fabián Pérez Monterroso   | 200614504 | 1654296660411 |
| 3. Víctor Daniel Estrada Donis     | 200710338 | 1916172290101 |
| 4. Ruben Alfonso Paau Pop          | 200721602 | 1945247951601 |
| 5. Yennifer María Flores Elías     | 200910095 | 2579599470501 |
| 6. Anasophia Fuentes Ramos         | 200910106 | 2355581760101 |

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**"PREVALENCIA DE MACULOPATÍA POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS"**

Estudio transversal prospectivo realizado en la Unidad Nacional de Oftalmología con pacientes de la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios

El cual ha sido revisado por el Dr. César Oswaldo García García y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se les autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el nueve de octubre del dos mil diecisiete.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

*César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950*

Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador



Guatemala, 09 de octubre del 2017

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. Lesly Odeliz Martínez Velásquez
2. Vervy Fabián Pérez Monterroso
3. Victor Daniel Estrada Donis
4. Ruben Alfonso Paau Pop
5. Yennifer María Flores Elías
6. Anasophia Fuentes Ramos



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

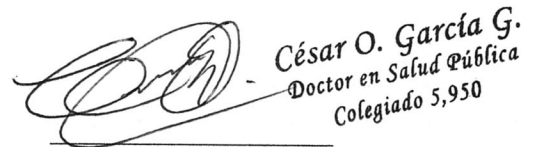
"PREVALENCIA DE MACULOPATÍA POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA  
EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES  
Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS"

Estudio transversal prospectivo realizado en la Unidad Nacional  
de Oftalmología con pacientes de la Unidad de Reumatología  
de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología,  
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de  
la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Firmas y sellos

Revisor: Dr. César Oswaldo García García  
Registro de personal 970248



César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950

Asesora: Dra. Ana Rafaela Salazar de Barrios



Dra. Ana Rafaela Salazar de Barrios  
COLEGIADA No. 4887  
OF TALMOLOGA

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Dr. César Oswaldo García García**

Por su tiempo, dedicación y apoyo durante la realización de esta investigación. Ha sido parte esencial de la misma. Gracias por creer en nosotros, lo que inició como una idea, hoy se ve plasmada en una suma de esfuerzo.

### **Dra. Ana Rafaela Salazar de Barrios**

Por guiarnos durante el transcurso de esta investigación. Agradecemos sinceramente su apoyo, entrega y el conocimiento que nos impartió.

### **Unidad Nacional de Oftalmología (UNO)**

Por el apoyo brindado durante la ejecución de la presente investigación. Especialmente al equipo de admisión, residentes y jefes del área de retina y glaucoma.

### **Hospital General San Juan de Dios**

Por darnos la oportunidad de realizar este trabajo de investigación. Especialmente a la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa.

## ACTO QUE DEDICO

- A DIOS Y LA VIRGEN** El principio y fin, nunca han sido coincidencias.
- A MI MAMÁ** Olga Velásquez, por no cortar mis alas y enseñarme a volar, este triunfo es suyo, todo inició por una mascarilla. La amo. ¡Lo logramos!
- A MI FAMILIA** Francisco Velásquez y Sonia Annahí, por su amor incondicional; Lucy, Misael, Ronald, Eva, Ana María y Héctor, tíos, primos y mis sobrinas Angie y Fátima por su enseñarme el valor de la familia.
- A MIS ANGELES** Mamita, Lucas y Víctor, por su amor y enseñanzas.
- A MIS PADRINOS** Y mentores, por mostrarme el camino, por cobijarme bajo su ala protectora y enseñarme a que la mejor medicina es el amor.
- A MIS AMIGOS** Por ser esa familia que escogemos y mostrarme el valor de la amistad.  
Lesly Odeliz Martínez Velásquez
- A DIOS** Con todo mi amor, porque Él ha sido mi guía en el camino dándome la vida para alcanzar mí sueño.
- A MIS PADRES** Mario Rolando, por su ejemplo de ser una persona de bien y su esfuerzo de sacarme adelante, a mi querida madre Jovita Elizabeth su amor, oraciones y buenos deseos que siempre me dio.
- A MIS HERMANOS** Mario, Rodrigo, Francis quienes con sus palabras de aliento no me dejaban decaer para que siguiera adelante y siempre sea perseverante y cumpla con mis ideas.
- A MIS SOBRINAS** Vania, Brisia, Nazareth por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más.
- A MI NOVIA** Lesly, por su sacrificio y esfuerzo, por apoyarme en mi carrera para nuestro futuro y por creer en mi capacidad brindándome su comprensión, cariño y amor.
- A MIS AMIGOS** Quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento, alegrías, tristezas y lograron que este sueño se haga realidad.

Verny Fabián Pérez Monterroso

**A DIOS**

Por ser quien me permite vivir día a día, me dio perseverancia, sabiduría y entendimiento para lograr culminar esta etapa importante de mi vida.

**A MIS PADRES Y HERMANOS**

Por ser pilares importantes para mi vida, por brindarme su apoyo incondicional y ser mis guías para lograr llegar a la meta que hoy alcanzo.

**A MI ESPOSA E HIJAS**

Por comprenderme y apoyarme en todos esos días en los que me ausente, por ser los motores que me impulsaban día con día para seguir mi camino y no darme por vencido y lograr mi objetivo.

**A TODA MI FAMILIA**

Y amigos infinitas gracias por ser parte de mi vida.

Victor Daniel Estrada Donis

**A MIS PADRES**

Ruben Paau y Angela Pop, mi infinita gratitud por su paciencia, comprensión, esfuerzo y amor incondicional, siendo el compás que guía mi rumbo.

**A MI HERMANA**

Marielos, por sus muestras de cariño y creer en mí.

**A MI FAMILIA**

Por su apoyo moral en bien de mi superación.

**A MIS AMIGOS**

Por escucharme y siempre alentarme a seguir adelante, ayudándome a vencer obstáculos.

A las personas quienes a pesar de no compartir vínculos sanguíneos, me hicieron parte de su familia.

Ruben Alfonso Paau Pop

**A DIOS Y A LA VIRGEN** Por ser fuente inagotable de sabiduría, por iluminar mi vida y por permitirme culminar este sueño.

**A MIS PADRES** Gerardo y Cristy, por impulsarme a alcanzar mis metas, ya que sin su esfuerzo, sacrificios y apoyo incondicional no hubiera logrado concluir esta etapa con éxito. Los amo.

**A MIS HERMANOS** Luis, Alex, por compartir este logro y especialmente a Harry por su apoyo durante la carrera.

**A MI NOVIO** Carlos Guerra, por su amor, apoyo incondicional y por enseñarme que juntos podemos superar cada nuevo reto.

**A MI FAMILIA** Dinora, Rosa, especialmente a Norita por su cariño sincero. A Gerardito, Luisito, Andreita y Pablito, por su motivación a superarme cada día más. A mis tíos, tías y primas, que de una u otra manera me apoyaron para seguir adelante.

**A MIS AMIGAS** Paola, Marina, Sophi, Lesly, gracias por creer en mí y formar parte importante en mi vida.

Yennifer María Flores Elías

**A DIOS** Por guiarme en el sendero de lo sensato y bendecir cada día de mi vida.

**A MI ABUELITA** Emma Morales, gracias por ser la fuerza que necesite para seguir adelante. Gracias por tu amor. Es por ti que puedo estar aquí el día de hoy.

**A MI ABUELITO** Efraín Fuentes, gracias por demostrarme que el camino de Dios es perfecto.

**A MI HERMANO** Javier Fuentes, eres la mayor bendición que Dios me ha otorgado; este logro es de los dos.

**A MI TÍA** Lily Fuentes, gracias por tu dedicación y haberme instruido para ser la mujer que hoy soy.

**A MI TÍO** Pablo Fuentes, gracias por ser en mi vida un padre amoroso y un ejemplo de perseverancia.

**A MI TÍA** Dinora Fuentes, gracias por enseñarme que puedo lograr mis propósitos y ser mi guía siempre.

**A MIS PRIMOS  
Y TIO POLITICO** Mariana e Ian, gracias por ser un ejemplo de felicidad. Eddy Rivas, gracias por su apoyo incondicional.

Anasophia Fuentes Ramos



***De la responsabilidad del trabajo de graduación:***

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Estimar la prevalencia de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, atendidos en la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, agosto a septiembre 2017. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Diseño transversal prospectivo, se incluyeron 65 pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, tratados con hidroxicloroquina por tres o más meses, diagnosticados con Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Sjögren. **RESULTADOS:** Del total de la muestra, ocho pacientes presentaron maculopatía, en quienes se identificó un promedio de dosis diaria de hidroxicloroquina  $375\text{mg} \pm 70.71$ , dosis acumulada de  $1126.5 \pm 1203.26\text{g}$ , con una duración del tratamiento en meses de  $97.62 \pm 98.07$  y una media del IMC de  $26.90 \pm 7.23\text{kg/m}^2$ , clasificándose como sobrepeso. Entre los antecedentes, ninguno presenta uso de tamoxifeno ni enfermedad retiniana, solamente un paciente presenta retinopatía diabética y uno insuficiencia renal. Con base a la clasificación alto y bajo riesgo de cada individuo, seis se clasificaron como pacientes con alto riesgo y dos pacientes con bajo para el desarrollar maculopatía asociada a este medicamento. A la evaluación oftalmológica con campimetría 10-2 de Humphrey, se evidenció que ocho pacientes presentan maculopatía por uso del medicamento con presencia de escotomas centrales y paracentrales. **CONCLUSIONES:** La prevalencia de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes que fueron incluidos en esta investigación es del 12.31%, mayor que las series reportadas a nivel mundial.

**PALABRAS CLAVE:** maculopatía, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Sjögren, escotoma.



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. MARCO DE REFERENCIA .....	5
2.1. Marco de antecedentes.....	5
2.1.1. Mundial.....	5
2.1.2. América .....	6
2.1.3. Guatemala.....	6
2.2. Marco teórico .....	6
2.2.1. Desarrollo de la percepción visual.....	6
2.2.2. Toxicidad retiniana por hidroxycloroquina:.....	7
2.3. Marco conceptual .....	9
2.3.1 Maculopatía asociada al uso de hidroxycloroquina .....	9
2.3.2 Fisiopatología .....	10
2.3.3 Factores de riesgo.....	12
2.3.4 Factores de alto y bajo riesgo.....	14
2.3.4.1 Bajo riesgo: .....	14
2.3.4.2 Alto riesgo: .....	14
2.3.5 Presentaciones clínicas. ....	14
2.3.6 Clasificación de Maculopatías.....	16
2.3.6.1 Premaculopatía .....	16
2.3.6.2 Maculopatía establecida.....	16
2.3.6.3 Maculopatía en ojo de buey.....	16
2.3.6.4 Maculopatía grave .....	16
2.3.6.5 Maculopatía en fase terminal.....	16
2.3.7 Diagnóstico de anormalidades de la vista.....	16
2.3.7.1 Perimetría .....	17
2.3.8 Detección temprana de la retinopatía por hidroxycloroquina .....	19
2.3.8.1 Pruebas subjetivas .....	20
2.3.8.2 Pruebas objetivas .....	21
2.3.9 Autofluorescencia del fondo de ojo (AF).....	21
2.3.10 Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (TCO-SD).....	22

2.3.11	Electrorretinografía multifocal (ERGMf).....	23
2.3.12	Campímetro Humphrey Matrix 800.....	24
2.3.13	Enfermedad de Stargardt.....	25
2.3.14	Distrofias conos/bastones .....	25
2.3.15	Discapacidad visual temprana.....	25
2.3.16	Enfermedades autoinmunes: Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Sjögren.....	26
2.3.17	Lupus Eritematoso Sistémico.....	27
2.3.17.1	Hidroxiclороquina .....	29
2.3.17.2	Cloroquina .....	29
2.3.17.3	Mecanismo de acción .....	29
2.3.18	Artritis Reumatoide .....	30
2.3.18.1	Fisiopatología.....	30
2.3.19	Síndrome de Sjögren .....	31
2.3.19.1	Otras mucosas .....	32
2.3.19.2	Diagnóstico.....	32
2.4.	Marco geográfico .....	33
2.5.	Marco demográfico .....	33
2.6.	Marco institucional.....	33
2.6.1	Hospital General San Juan De Dios .....	33
2.6.2	Unidad Nacional de Oftalmología .....	34
2.7.	Marco legal.....	34
3.	OBJETIVOS .....	37
3.1	Objetivo general .....	37
3.2	Objetivos específicos .....	37
4.	POBLACIÓN Y MÉTODOS .....	39
4.1	Enfoque y diseño de la investigación .....	39
4.2	Unidad de análisis y de información.....	39
4.2.1	Unidad primaria de muestreo.....	39
4.2.2	Unidad de información .....	39
4.2.3	Unidad de análisis .....	39
4.3	Población y muestra.....	39

4.3.1 Población.....	39
4.3.1.1 Población de estudio: .....	40
4.3.1.2 Muestra .....	41
4.3.1.3 Tipo y técnica de muestreo.....	42
4.4 Selección de los sujetos a estudio .....	43
4.4.1 Criterios de inclusión: .....	43
4.4.2 Criterios de exclusión: .....	43
4.5 Variables.....	44
4.6 Recolección de datos.....	48
4.6.1 Técnicas: .....	48
4.6.2 Procesos .....	48
4.6.3 Instrumentos.....	49
4.7 Procesamiento de datos y análisis de datos .....	50
4.7.1 Procesamiento de datos .....	50
4.7.2 Análisis de datos.....	50
4.8 Alcances y límites de la investigación .....	50
4.8.1 Obstáculos.....	50
4.8.2 Alcances .....	51
4.9 Aspectos éticos de la investigación.....	51
4.9.1 Principios éticos generales .....	51
4.9.2 Consentimiento informado .....	52
5. RESULTADOS.....	53
6. DISCUSIÓN .....	57
7. CONCLUSIONES.....	61
8. RECOMENDACIONES .....	63
9. APORTES .....	65
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	67
11 ANEXOS.....	71
11.1 Instrumento de recolección de dato. ....	71
11.2 Consentimiento Informado .....	72

11.3 Hoja de Referencia .....	75
11.4 Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones.....	76
11.5 Codificación de variables .....	77
11.6 Comunicado Oficial de cierre de atención en Consulta Externa. ....	80
11.7 Caracterización de pacientes sugestivos de maculopatía asociada a hidroxiclороquina.....	83
11.8 Resultado completo de la evaluación oftalmológica, paciente 1 .....	84
11.9 Resultado de campo visual Humphrey 10-2, paciente 1.....	85
11.10 Maculopatía establecida por Campimetría, paciente 1. ....	87
11.11 Resultado completo de la evaluación oftalmológica, paciente 2 .....	88
11.12 Resultado de campo visual Humphrey 10-2, paciente 2.....	89
11.13 Maculopatía establecida por Campimetría, paciente 2. ....	91

# 1. INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos se estima que la Artritis Reumatoidea (AR), afecta a: 1.3 millones de adultos, Lupus Eritematoso Sistémico (LES) 161,000 a 322,000 adultos y el Síndrome de Sjögren Primario (SSP) 0.4 millones a 3.1 millones de adultos. La AR y otras afecciones reumáticas siguen siendo un problema de salud pública grande y creciente.<sup>1</sup>

La prevalencia de artritis reumatoidea en la población guatemalteca es reportada en un 0.7%. Esta enfermedad atribuye una carga considerable para la sociedad en términos de morbilidad, discapacidad a largo plazo y costos económicos.<sup>2</sup>

En 1959, Hobbs informó por primera vez de la toxicidad retiniana debido a la utilización a largo plazo de cloroquina (CQ). En la actualidad, el sulfato de hidroxiclороquina (HCQ), es el agente antipalúdico más utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias por su menor incidencia de reacciones adversas, aunque al igual que la CQ puede producir toxicidad ocular por depósito corneal y retiniano.<sup>3</sup>

En 2006, una revisión sobre la toxicidad ocular de la hidroxiclороquina se ha reportado que desde 1963, se publicó el primer caso de retinopatía por este fármaco y hasta mayo de 2005 sólo se habían documentado 47 casos en todo el mundo.<sup>4</sup>

En un estudio realizado en Corea del Sur con 310 pacientes utilizando hidroxiclороquina para el tratamiento de enfermedades reumatológicas, se encontró que nueve pacientes (2,9%) mostraron retinopatía por hidroxiclороquina. Entre los pacientes con uso de hidroxiclороquina mayor a cinco años, la frecuencia fue de 5,2% (nueve de 174 pacientes).<sup>5</sup>

Un estudio realizado en la región sur del estado de California en Estados Unidos, ha mostrado que de 1,207 pacientes tratados con hidroxiclороquina sólo uno presentó retinopatía, lo que corresponde a una incidencia del 0.08%. En un estudio posterior realizado en Grecia, con una cohorte oftalmológica de 526 pacientes, la incidencia de retinopatía irreversible por hidroxiclороquina fue del 0.38%.<sup>6</sup> En un estudio reciente se analizaron 2,361 pacientes que habían tomado hidroxiclороquina continua durante al menos cinco años, 177 pacientes (7,5%) mostraron claros signos de toxicidad retiniana.<sup>7</sup> Los autores encontraron una incidencia global



de toxicidad cercana al 7,5% entre los pacientes que usaban el fármaco durante más de cinco años.<sup>8</sup>

En Guatemala se encontró un estudio de tesis realizado en 2011, donde se reportó que los antimaláricos son bien tolerados y raramente se debe de discontinuar su uso por efectos adversos. También reportan que los efectos secundarios más frecuentes son, intolerancia gastrointestinal y manifestaciones cutáneas, que usualmente desaparecen con la disminución de la dosis.<sup>9</sup>

La retinopatía por hidroxiclороquina determinaría la calidad de vida del paciente y sus familiares, así como la responsabilidad que sobre la salud del individuo tienen las instituciones involucradas en el estudio por lo que es fundamental su realización para exponer la prevalencia de la patología y la frecuencia con la que se recomienda evaluaciones oftalmológicas, así como tener conocimiento de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la toxicidad retiniana, ya que el fármaco ha sido y será utilizado como el tratamiento base para dichas enfermedades.

Actualmente no existen estudios previos que reporten la prevalencia de retinopatía por uso de hidroxiclороquina, en los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematosos Sistémico, Artritis Reumatoidea y Síndrome de Sjögren en nuestro país. Por lo mencionado anteriormente se planteó el actual estudio, determinando la prevalencia de maculopatías en pacientes atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, medicados con hidroxiclороquina; para alcanzar el propósito de acudió al departamento de estadística de la institución, con el objetivo de contabilizar la población con la que se realizó un muestreo aleatorio simple con reemplazo, utilizando el programa Microsoft Excel 2016® y una revisión de 65 expedientes que cumplían con los criterios de inclusión, llenando un instrumento de recolección de datos que se completó al encuestar al paciente de manera personal, previo a realizarle la evaluación oftalmológica.

Los pacientes fueron evaluados en la Unidad Nacional de Oftalmología, incluyendo el protocolo 10-2 de la perimetría automatizada de Umbral de Humphrey, la cual es la principal prueba para la detección precoz del daño funcional causado por la hidroxiclороquina; así como del cálculo de la dosis acumulada del fármaco. Donde se buscaban escotomas de los tipos asociados a la toxicidad reportada por este medicamento, puesto que cuando se detecta ya existe daño a nivel de la retina y es irreversible, por la falta de detección temprana.

De esta problemática surgieron las siguientes preguntas: ¿Cuál es la prevalencia de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, que son atendidos en la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios?, ¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes según: diagnóstico, edad, sexo, etnia, procedencia, residencia y escolaridad?, ¿Cuáles son los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de maculopatías en pacientes con uso de hidroxicloroquina en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes, según la dosis acumulada, tiempo de uso del medicamento, uso de tamoxifeno, índice de masa corporal, insuficiencia renal y retinopatía diabética diagnosticadas?, ¿Cuál es la frecuencia de maculopatías asociadas al uso de hidroxicloroquina en pacientes de bajo y alto riesgo, diagnosticados con enfermedades reumatológicas autoinmunes?

El presente estudio transversal prospectivo se realizó en la Unidad Nacional de Oftalmología con pacientes de la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios que asistieron durante los meses de agosto a septiembre de 2017.



## 2. MARCO DE REFERENCIA

### 2.1. Marco de antecedentes

#### 2.1.1. Mundial

En 1959, Hobbs informó por primera vez de toxicidad retiniana debido a la utilización a largo plazo de cloroquina. En la actualidad, el sulfato de hidroxiclороquina es el agente antipalúdico más utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, por su menor incidencia de reacciones adversas, aunque al igual que la CQ puede producir toxicidad ocular por depósito corneal y retiniano. La afectación retiniana produce alteraciones irreversibles de la visión y el paciente puede no percibir su presencia de forma temprana, por lo que se recomiendan revisiones oftalmológicas periódicas.<sup>3</sup>

En general la retinopatía por hidroxiclороquina presenta una incidencia muy baja. En una revisión de 2006 sobre la toxicidad ocular de la hidroxiclороquina, Yam y Kwok han mostrado que desde 1963, cuando se publicó el primer caso de retinopatía por este fármaco, hasta mayo de 2005 sólo se han documentado 47 casos en todo el mundo, pese a estimarse en un millón los pacientes tratados con cloroquina o hidroxiclороquina en este periodo de tiempo.<sup>4</sup>

Los autores encontraron una incidencia global de toxicidad cercana al 7.5%, entre los pacientes que usaban el fármaco durante más de cinco años.<sup>8</sup>

En un estudio realizado en Corea del Sur con 310 pacientes, utilizando hidroxiclороquina para el tratamiento de enfermedades reumatoideas se encontró que nueve pacientes (2.9%) mostraron retinopatía por HCQ. Entre los pacientes con HCQ  $\geq$  cinco años, la frecuencia fué del 5.2% (nueve de 174 pacientes). La duración media del uso de HCQ en pacientes con toxicidad retiniana fue de  $108.9 \pm 31.9$  meses y la ingesta total media de HCQ fue de  $952.0 \pm 519.2$  g. La dosis diaria media por kilogramo de peso corporal real de estos nueve pacientes fue de  $5.6 \pm 2.6$  mg y tres de los nueve pacientes habían usado  $\geq 6.5$  mg / kg de su peso corporal real de un día.<sup>5</sup>

Un estudio posterior realizado en Grecia, con una cohorte oftalmológica de 526 pacientes, la incidencia de retinopatía irreversible por hidroxicloroquina fue del 0.38%. Estas y otras publicaciones científicas ubican la frecuencia de toxicidad retiniana por debajo del 0.5%.<sup>6</sup>

### **2.1.2. América**

La serie más larga de pacientes reumatológicos estudiada hasta el momento, realizada en la región sur del estado de California en Estados Unidos, ha mostrado que de 1.207 pacientes tratados con hidroxicloroquina sólo uno presentó retinopatía, lo que da una incidencia del 0.08%.<sup>6</sup>

### **2.1.3. Guatemala**

La tesis de la Universidad de San Carlos de Guatemala, titulada "Caracterización Epidemiológica, Clínica y Terapéutica de Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico", que expone de manera concisa la buena tolerancia de los antimaláricos y raramente se deben de discontinuar su uso por efectos adversos; en donde evidencian que dentro de los efectos que se presentan la intolerancia gastrointestinal y manifestaciones cutáneas, las cuales desaparecen con la disminución de la dosis. Se habla de un segundo tipo de toxicidad poco usual, sin embargo, es potencialmente severo e involucra diversas manifestaciones neuromusculares, cardíacas, hematológicas y retinianas.<sup>9</sup>

## **2.2. Marco teórico**

### **2.2.1. Desarrollo de la percepción visual**

El desarrollo de la percepción visual sigue el mismo proceso en todos los seres humanos. Primero se adquiere el dominio de los músculos del ojo, lo cual posibilita fijar la mirada, seguir un objeto y enfocararlo, y mover coordinadamente los ojos. De manera paralela, el niño avanza en su interpretación visual por medio de algunas funciones naturales:<sup>10</sup>

- Discriminación. Distingue entre luz y oscuridad, formas, colores, objetos y a las personas<sup>10</sup>

- Reconocimiento e identificación: al principio, reconoce caras de personas, objetos concretos importantes para él, y después dibujos, líneas, semejanzas y diferencias entre dibujos.<sup>10</sup>
- Memoria visual: recuerda personas, objetos o lugares, aun cuando no estén presentes, y más adelante también evoca dibujos de objetos, personas y figuras abstractas.<sup>10</sup>
- Percepción espacial: advierte que los objetos están en diferentes posiciones en el espacio: atrás, adelante, arriba, abajo o a un lado, al principio, respecto del propio cuerpo; después, en comparación con otros objetos y finalmente en cuanto a la distancia con las personas.<sup>10</sup>
- Coordinación visomotriz. Se refiere a lo que el niño hace con los objetos o personas utilizando su vista: los toma y los manipula; más tarde imita movimientos hasta copiar y seguir líneas y trazos.<sup>10</sup>

**Tabla 2.1**

Tipos de discapacidad visual

<b>Tipos de discapacidad</b>	<b>Profunda</b>	<b>Severa</b>	<b>Moderada</b>
Distancia de lectura	2 cm	Entre 5 y 8 cm	Entre 10 y 15 cm
Características educacionales.	Discapacidad para realizar tareas visuales gruesas e imposibilidad para realizar tareas de visión de detalle.	Realiza tareas visuales con inexactitud. Requiere tiempo para ejecutar una tarea, y ayudas como lentes o lupas o bien viseras, lentes oscuros, cuadernos con rayas más gruesas, plumones para escribir, entre otras cosas, y modificaciones del ambiente.	Efectúa tareas con el apoyo de lentes e iluminación similares a los sujetos con visión normal

**Tabla 2.1** Fuente: Guía Didacta para la Incl. en Educación inicial y básica. Consejo Nacional de Fomento Educativo. México 2010. Discapacidad visual. 2010; Primera Ed:166.

### **2.2.2. Toxicidad retiniana por hidroxyclo-roquina:**

El mecanismo de retinopatía inducida por CQ no está del todo claro, se ha propuesto que la inhibición de la actividad lisosómica puede contribuir a los efectos secundarios oculares de CQ. Dado que muchos tipos de células muestran sensibilidad a la toxicidad de CQ, es desconcertante que el Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR), esté implicado principalmente en pacientes humanos. Esto puede deberse a diferencias de los tejidos en la concentración (dosis) dependencia o farmacocinética (por ejemplo, distribución y eliminación).<sup>11</sup>

Alternativamente, la fagocitosis del segmento exterior de fotorreceptores de la vertiente, una función bien conocida de EPR puede proporcionar más estrés lisosómico a estas células que a otras. Por lo tanto, la disfunción lisosomal puede conducir a una acumulación anormal de proteínas endocitadas y lípidos, que pueden ejercer efectos citotóxicos en las células EPR.<sup>11</sup>

Los resultados de este estudio coinciden ampliamente con esta posibilidad. En las células ARPE-19 derivadas de EPR humanas, el cambio morfológico inicial observado después del tratamiento con CQ fue la ampliación de lisosomas, que aparecen, bajo un microscopio de luz, como vacuolas citosólicas conspicuas. Aunque no está claro cómo resultados de ampliación lisosomal, puede ser que debido a que CQ es una base débil, se acumula preferentemente en compartimentos ácidos como los lisosomas, causando trastornos locales.<sup>11</sup>

En apoyo de esta suposición, se encontró que la acidificación lisosómica fue necesaria para la acumulación de CQ en los lisosomas, como lo demuestra la casi completa prevención de la formación de vacuolas inducida por CQ y la muerte celular por bafilomicina A1, que inhibe la acidificación lisosomal. Una consecuencia de los cambios lisosómicos inducidos por CQ es un defecto aparente en la fusión de lisosomas con fagosomas ascendentes, tales como autofagosomas y endosomas. Los resultados demostraron claramente que los autofagosomas se mantuvieron separados de los lisosomas a lo largo de la duración del tratamiento de CQ.<sup>11</sup>

La CQ aumentó los niveles de los marcadores autofágicos LC3-II y beclin-1 en células ARPE-19. Una vez que la autofagia se inicia por la acción de ATG7 y ATG3, LC3 se convierte en la forma LC3-II activa, que se inserta en la doble membrana de autofagóforos y autofagosomas. Después de la fusión de autofagosomas con lisosomas, el LC3-II en la membrana interna se degrada, mientras que LC3-II en la membrana externa permanece durante un tiempo antes de ser reciclado. Otro marcador, beclin-1, pertenece al complejo de fosfoinositida 3-quinasa clase tres (PI3K) y está implicado en las primeras etapas de formación de autofagosomas.<sup>11</sup>

Es bien sabido que la inhibición de la fusión entre los autofagosomas y los lisosomas provoca aumentos secundarios en los marcadores autofágicos como LC3 y beclin-1. Por lo tanto, es probable que la inducción aparente de la autofagia por CQ sea también un efecto secundario de la falla de la fusión. En consonancia con esto, el tratamiento CQ dio lugar a marcados aumentos en el nivel de lisosoma asociado a proteínas ubiquitinadas. Además, el aclaramiento de

mHttp agregado en células transfectadas fue inhibido por CQ. Estos hallazgos indican que las anomalías en la autofagia dependiente de la degradación de proteínas en los lisosomas pueden contribuir a la retinopatía inducida por CQ.<sup>11</sup>

La CQ indujo no sólo los cambios vacuolares sino también la muerte celular en la línea celular ARPE-19. Debido a que las células EPR sufren degeneración y muerte celular en la retinopatía inducida por CQ, comprender el mecanismo de la muerte celular puede ser la clave para entender la patogénesis. Debido a que los niveles de algunos marcadores autofágicos se incrementaron, un mecanismo autofágico de muerte celular podría ser plausible. No obstante, la demostración de que 3-MA, un inhibidor de la PI3K involucrado en los primeros pasos de la autofagia, no logró atenuar la muerte celular, parece que excluye esta posibilidad. Además, la autofagia inducida por CQ no procede al nivel de la etapa lisosómica debido a esta falla de fusión.<sup>11</sup>

Otro mecanismo por el cual CQ podría inducir muerte celular es la apoptosis mediada por caspasa. Sin embargo, no se detectaron aumentos en los niveles de la forma activa de caspasa-3 en CQ-células tratadas, y zVAD-FMK no atenuar CQ inducida por la muerte celular. Por lo tanto, parece poco probable que la apoptosis mediada por caspasa es el principal mecanismo subyacente en CQ-inducida por la muerte celular EPR.<sup>11</sup>

## **2.3. Marco conceptual**

### **2.3.1 Maculopatía asociada al uso de hidroxiclороquina**

En general, los antimaláricos son bien tolerados, rara vez necesitan ser interrumpidos debido a una reacción sistémica adversa. Se pueden encontrar dos tipos generales de efectos. El primer tipo incluye intolerancia gastrointestinal, prurito y otras manifestaciones cutáneas. Las condiciones de toxicidad han sido muy raras, pero potencialmente graves, ya que causan deterioro retiniano y, excepcionalmente, neuromuscular y cardíaco. Un reciente trabajo ha demostrado que la retinopatía puede ser mucho más frecuente de lo que se creía anteriormente, pero que el riesgo de toxicidad puede ser minimizado con el conocimiento de los niveles de dosis y de los factores de riesgo.<sup>8</sup>



La retinopatía por hidroxiclороquina, descrita por primera vez por Braun-Vallon en 1963, se caracteriza por una maculopatía bilateral con la presencia de escotomas paracentrales y que, en el examen fundoscópico, suele presentar una imagen denominada en “ojo de buey”, consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina, rodeado por un halo de hiperpigmentación. Dado que al principio la fovea no se ve afectada, la agudeza visual en estos pacientes puede ser excelente.<sup>12</sup> El signo "libro de texto" de toxicidad de HCQ y CQ es un anillo de despigmentación cerca del centro foveal denominado "retinopatía ojo de buey", esta lesión produce un correspondiente escotoma anular. Sin embargo, la idea de que los hallazgos son "característicos" proviene de literatura antigua donde la retinopatía no es fácilmente confirmada hasta que un “ojo de buey” es visible.<sup>8</sup>

No obstante, si el tratamiento con hidroxiclороquina continúa, la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y el área de alteración funcional se extienden a la fovea, con la consiguiente pérdida de agudeza visual. En casos avanzados, la degeneración puede afectar a toda la retina con la pérdida de la visión periférica y nocturna. Cuando aparece la imagen en “ojo de buey” el proceso es prácticamente irreversible. Por otra parte, aunque cese el tratamiento con hidroxiclороquina no se suele observar mejoría clínica, a menudo la despigmentación y adelgazamiento macular continúa, así como el deterioro funcional en un año o más después de dejar el tratamiento. Como se puede observar en las figuras 1A y B (ver anexos) se muestra un campo visual con escotomas paracentrales, una imagen característica en “ojo de buey” correspondiente a la retinopatía por hidroxiclороquina.<sup>12</sup>

### **2.3.2 Fisiopatología**

El depósito de HCQ y CQ en la córnea, puede observarse en las primeras dos o tres semanas del tratamiento. Estos depósitos corneales parecidos a espirales suelen resolver completamente la interrupción del fármaco sin ningún daño corneal residual, independientemente de la duración de la terapia. La queratopatía parece mucho más frecuente con HCQ.<sup>8</sup>

El mecanismo de la toxicidad de la hidroxiclороquina no se conoce bien y se sugiere que es el mismo que el propuesto para la cloroquina.<sup>10</sup> La microscopía focal in vivo sugiere que la HCQ induce la formación de cuerpos de inclusión corneales, que es probable que sean fagocitados por queratocitos activados.<sup>8</sup>

En cultivos celulares se ha demostrado que la cloroquina impide la unión del autofagosoma al lisosoma en el epitelio pigmentario de la retina, lo que conduce a una acumulación de material no digerido, especialmente de lipofuscina, y posteriormente a la muerte celular. Este proceso es acelerado por la luz y parece que también afecta a otras células retinianas. Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina se unen a la melanina y se concentran en el epitelio pigmentario de la retina en cantidades muy superiores a las encontradas en otros tejidos, lo que explicaría su toxicidad retiniana. Los primeros estudios histopatológicos realizados en humanos con retinopatía por cloroquina avanzada mostraron que las células del epitelio pigmentario rellenas de cloroquina unida a la melanina migran y se acumulan en la capa nuclear y plexiforme externa de la retina.<sup>12</sup>

La principal preocupación con el tratamiento a largo plazo con HCQ y CQ es la retinopatía tóxica. Experimentos en animales han demostrado que los cambios patológicos ocurren en todas las capas de la retina neural, pero el daño clínicamente más significativo es a las bastones y conos.<sup>6</sup>

Con estos datos se sugirió que, en primer lugar, ocurre una alteración del metabolismo del epitelio pigmentario de la retina y de su actividad fagocítica de los restos de discos del segmento externo de los fotorreceptores, lo que conlleva a una posterior degeneración de éstos. Estudios posteriores realizados en primates mostraron que la cloroquina induce cambios histopatológicos reversibles en las membranas citoplasmáticas de las células ganglionares y de los fotorreceptores, sugiriendo que la lesión se inicia en estas células y después afecta al epitelio pigmentario de la retina.<sup>12</sup>

Esta interpretación ha sido apoyada por estudios morfológicos más recientes, que muestran la disminución del grosor de la capa de células ganglionares en un caso de retinopatía por cloroquina en estado incipiente. La acumulación de la cloroquina y de la hidroxiclороquina permanece en el epitelio pigmentario de la retina años después de cesar su administración, lo que podría explicar que la interrupción del tratamiento no conlleva la mejoría clínica, que incluso la retinopatía pueda seguir avanzando. En cuanto a la alteración preferente de la mácula por la hidroxiclороquina, se ha sugerido que la absorción de la luz o alteraciones en el metabolismo de los conos intervienen en el desarrollo dicha maculopatía.<sup>12</sup>

### 2.3.3 Factores de riesgo

Los factores que contribuyen al desarrollo de la retinopatía por hidroxycloquinina incluyen: dosis diaria y acumulada, duración del tratamiento, coexistencia de enfermedad renal y hepática, presencia de patología retiniana concomitante como la enfermedad de Stargardt<sup>13</sup> y la edad.<sup>12</sup> Muchos autores sugieren que la CQ es más tóxica, pero la literatura antigua no da detalles sobre la dosis/peso. Sin embargo, el riesgo varió considerablemente con relación a la dosis diaria, duración del uso y otros factores de riesgo.<sup>8</sup>

La retinopatía tóxica se asocia con una dosis diaria más alta y una exposición más prolongada. La recomendación clásica de permanecer bajo 6.5 mg/kg/día de HCQ (3.0 mg/kg/día de CQ). Las guías de la Academia Americana de Oftalmología (AAO), han recomendado que la dosis diaria sea corregida para el peso corporal ideal, basándose en informes de que muy poco del fármaco está ligado a la grasa, el cerebro y el hueso. Otros estudios han sugerido que el valor crítico es la dosis acumulativa, que combina la dosis diaria y la duración del uso.<sup>8</sup>

De todos ellos, la dosis diaria es el factor que se considera más determinante en el desarrollo de la retinopatía. Dado que la hidroxycloquinina no se deposita en el tejido graso, cerebro y hueso, se recomienda que la dosis diaria se exprese en miligramos por kilogramo de peso ideal. El peso ideal es una estimación del peso de la masa magra, libre de grasa y que se obtiene a partir de la altura del individuo.<sup>12</sup>

Los autores encontraron que no hay una dosis perfectamente "segura", pero es el factor predictivo más importante de la toxicidad y se puede ajustar para minimizar el riesgo. En general, encontraron que el mejor equilibrio de la eficacia terapéutica con un bajo riesgo de toxicidad era mantener la ingesta diaria de HCQ por debajo de 5.0 mg/kg de regular, utilizando CQ debe permanecer por debajo de una ingesta de 2.3 mg/kg de CQ. Si la ingesta diaria se mantiene por debajo de 5.0 mg/kg, el riesgo de toxicidad (en ausencia de los factores de riesgo), es extremadamente bajo en los primeros cinco años de uso, y sigue siendo inferior al 2% después de diez años.<sup>8</sup>

Para un paciente individual que está tomando menos de 5.0 mg/kg/día y se encuentra que está libre de retinopatía, el riesgo incremental de desarrollar toxicidad durante el próximo año es inferior al 1%, durante la primera década de uso y sólo el 4% después veinte años.<sup>8</sup>

La edad sobre sesenta se ha considerado un factor de riesgo relativo en el pasado sin ninguna evidencia directa. La degeneración macular relacionada con la edad significativa o la retinopatía diabética es una contraindicación relativa para el uso de estos fármacos. La enfermedad renal es un factor de riesgo importante para la toxicidad de la retina, y una caída del 50% en la tasa de filtración glomerular en promedio duplica el riesgo con HCQ. Las mujeres bajo terapia para el cáncer de mama con tamoxifeno deben usar HCQ solamente con gran precaución.<sup>8</sup>

Otra literatura recomienda una fórmula adaptada al sistema métrico internacional, de las utilizadas por diversos estudios sobre pacientes tratados con hidroxicloroquina. Esta fórmula sería: 50kg más 2kg por cada 2.5 cm por encima de 150 cm de altura, para hombres y 45kg más 2kg por cada 2.5cm por encima de 150cm de altura, para mujeres. La utilización del peso ideal para el cálculo de la dosis diaria de hidroxicloroquina es especialmente importante en personas de talla baja y sobrepeso. Habría la excepción de personas asténicas y jóvenes con gran desarrollo muscular, en los cuales se debe utilizar su peso real.<sup>12</sup>

En la actualidad se recomienda usar dosis que no excedan al día los 6.5 mg/kg del peso ideal. En cuanto a la dosis acumulada, para la AAO es un factor de riesgo cuando se superan los 1.000g de hidroxicloroquina, éste no es contemplado por el RCO ni por otros autores.<sup>12</sup>

De acuerdo con esta postura, un estudio realizado con nueve pacientes que recibieron dosis acumuladas entre 1.054 y 3.923g de hidroxicloroquina, mostró que ninguno de ellos desarrolló retinopatía. En cuanto a la duración del tratamiento se ha mostrado que los pacientes con tratamientos superiores a los cinco a siete años presentan una incidencia del 1%, por lo que existe consenso en que los tratamientos por encima de los cinco años tienen riesgo de desarrollar retinopatía.<sup>12</sup>

Dado que el riñón y el hígado son responsables de la excreción (60%) y el metabolismo de la hidroxicloroquina, respectivamente, la existencia de patologías sistémicas o específicas que afecten a estos dos órganos incrementan la retención tisular del fármaco, en consecuencia, el riesgo de toxicidad. La existencia de una patología retiniana concomitante también es considerada un factor de riesgo.<sup>12</sup>

Son más vulnerables las personas de edad avanzada, al tener mayor riesgo de compromiso renal y/o hepático. Los pacientes que superen los 60 años tienen mayor riesgo de padecer toxicidad ocular. Es fundamental tener en cuenta el denominado Índice de Masa Corporal (IMC),  $IMC = \text{peso}/(\text{talla})^2$ . Pacientes con un IMC inferior a 20 (delgadez patológica) o superior a 25.5 (obesos), son de riesgo, dado que en los primeros la sobredosificación es fácil y en los segundos porque al acumularse el fármaco a nivel de la grasa corporal hay que sobre dosificar al paciente para lograr un efecto terapéutico. La HCQ es prescrita habitualmente a dosis de 200-400 mg/día.<sup>14</sup>

Una dosis de 200 mg/día es relativamente segura, salvo en individuos muy delgados (inferior a 31 kg). Una dosis de 400 mg en individuos con un peso inferior a 62 kg está en categoría de alto riesgo que se incrementa si se elevan las dosis. De forma similar la cloroquina es típicamente prescrita a 250 mg/día. La dosis acumulativa de riesgo es de 300 gramos.<sup>14</sup>

### **2.3.4 Factores de alto y bajo riesgo**

#### **2.3.4.1 Bajo riesgo:**

Dosis menores a 6.5mg de hidroxiclороquina o 3 mg/kg de cloroquina, menos de cinco años de tratamiento, dosis acumulada menor de 200g de hidroxiclороquina y 100g de cloroquina, dosis calculada de acuerdo al peso, sin exceder la dosis segura diaria, ausencia de enfermedad hepática o renal, sin enfermedad retiniana preexistente, menor de 60 años de edad.<sup>15</sup>

#### **2.3.4.2 Alto riesgo:**

Dosis mayores a 6.5mg de hidroxiclороquina o 3 mg/K de cloroquina, más de cinco años de tratamiento, dosis acumulada mayor de 200g de hidroxiclороquina y 100g de cloroquina, dosis diaria calculada con relación al peso, en pacientes con sobrepeso, presencia de enfermedad hepática o renal, enfermedad retiniana preexistente, mayor a 60 años de edad.<sup>14</sup> (tabla 2.2)

### **2.3.5 Presentaciones clínicas.**

Los pacientes con retinopatía por hidroxiclороquina pueden ser asintomáticos aun cuando presenten un fondo de ojo anormal y tengan alteraciones en el campo visual, detectables por

campimetría. No obstante, lo habitual es que los pacientes se quejen de dificultad en la lectura, de visión borrosa y percepción de halos en las fuentes de luz. La mayoría de los pacientes presentan alteraciones fundoscópicas en “ojo de buey” y, todos, alteraciones en el campo visual que son la primera señal de la existencia de la retinopatía.<sup>12</sup>

**TABLA 2.2**  
**Clasificación de riesgo en base a características**

	Riesgo Bajo	Riesgo Alto
Edad	< 60 años	>60 años
Dosis diaria	Hidroxicloroquina <6.5 mg/Kg	Hidroxicloroquina >6.5 mg/Kg
Dosis acumulada	<200 g	>200 g
Tiempo	<5 años	>5 años
Constitución	Normal	Sobrepeso/Obesidad
Enfermedad renal / retinopatía diabética	No	Si
Enfermedad retiniana	No	Si
Uso de tamoxifeno	No	Si

Fuente: GUÍA DE PRACTICA CLINICA GPC Evidencias y recomendaciones. Toxicidad Ocular por uso de CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA. México, 2010. Vol. IMSS-434-1

Las pérdidas campimétricas comienzan como escotomas paracentrales que pueden confluir y conformar un anillo pericentral que si avanza, puede comprometer la fóvea y posteriormente toda la retina con la pérdida de la agudeza visual y de la visión nocturna, respectivamente. Las alteraciones fundoscópicas se correlacionan bien con los defectos campimétricos. En cuanto a la visión de los colores, ésta se afecta cuando hay un daño macular extenso. El pronóstico de la retinopatía por hidroxicloroquina es difícil de hacer debido al pequeño número de casos documentados.<sup>12</sup>

Los estudios publicados muestran que cuando aparece la maculopatía en “ojo de buey” es irreversible, y aun cuando la mayoría de los pacientes se mantienen estables tras la retirada de la hidroxicloroquina, en algunos casos el deterioro visual continúa progresando. Esto último y el hecho de que la maculopatía por hidroxicloroquina puede iniciarse hasta un año después de

la suspensión de su administración, indican la necesidad de un seguimiento de los pacientes una vez retirado el tratamiento con este fármaco.<sup>12</sup>

Las alteraciones fundoscópicas de la retinopatía por hidroxiclороquina, que muestran un alto grado de simetría en ambos ojos, se caracterizan por un moteado macular de hiperpigmentación que al principio está rodeado por un halo de despigmentación y después por un segundo anillo de hiperpigmentación lo que le da una apariencia en “ojo de buey”. Cuando el daño retiniano es más extenso, las arteriolas muestran una disminución de grosor generalizada y en las regiones periféricas se puede observar un patrón coroidal y un granulado fino.<sup>12</sup>

En el diagnóstico, hay que tener en cuenta que estas alteraciones fundoscópicas son parcialmente compartidas por otras patologías retinianas como la distrofia de conos y bastones, la lipofuscinosis ceróide neuronal, la enfermedad de Stargardt, la distrofia macular fenestrada y la degeneración macular relacionada con la edad, cuando ésta se encuentra en su etapa inicial.<sup>12</sup>

### **2.3.6 Clasificación de Maculopatías**

Si la exposición al fármaco continúa más allá de la etapa del ojo de buey, la degeneración retiniana y la ceguera funcional se diseminan gradualmente a través del fondo de todo para parecerse a la retinitis pigmentosa. La descripción anterior del daño de la retina parafoveal es el hallazgo típico en una población caucásica. En estudios con pacientes asiáticos se encontró retinopatía inicial, en un anillo fuera de la zona parafoveal. Este patrón pericentral ocurrió en la gran mayoría de los pacientes asiáticos, pero sólo el 2% de los pacientes blancos con toxicidad. La presentación de la toxicidad de HCQ puede ser bastante diferente en Asia.<sup>8</sup>

La maculopatía por cloroquina puede subdividirse en los siguientes estadios:

**2.3.6.1 Premaculopatía:** agudeza visual normal y un escotoma entre los grados cuatro y nueve de fijación a una prueba con tarjeta de color rojo. El escotoma desaparece tras interrumpir el fármaco.<sup>16</sup>

**2.3.6.2 Maculopatía establecida:** ligera disminución de la agudeza visual (6/9) a 6/12), pérdida de reflejo foveolar y un sutil halo parafoveal de palidez del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Estas alteraciones no suelen ser progresivas si se interrumpe la administración del fármaco.<sup>16</sup>

2.3.6.3 **Maculopatía en ojo de buey:** se asocia a una moderada disminución de la agudeza visual (6/18 a 6/24), hiperpigmentación foveolar central rodeada por una despigmentada circundada, a su vez, por un anillo de hiperpigmentación. La hiperpigmentación se manifiesta en la angiografía fluoresceínica como un área hiperfluorescente, como consecuencia de un defecto en ventana del EPR.<sup>16</sup>

2.3.6.4 **Maculopatía grave:** acusada disminución de la agudeza visual (6/36 a 6/60) y un pseudoagujero en la fovea con extensa atrofia del EPR circundante.<sup>16</sup>

2.3.6.5 **Maculopatía en fase terminal:** grave disminución de la agudeza visual y una acusada atrofia del EPR con ausencia de ocultamiento de los vasos coroideos de mayor calibre. Las arterias retinianas también pueden atenuarse y formarse cúmulos de pigmento en la retina periférica.<sup>16</sup>

### 2.3.7 Diagnóstico de anomalías de la vista

Se trata de técnicas de examen oftalmológico con indicaciones más específicas y que por lo regular no se aplican en estudios básicos de rutina. Estas técnicas se clasifican por la función o área anatómica específicas de interés primario.<sup>18</sup>

#### 2.3.7.1 Perimetría

Esta técnica se aplica para examinar los campos visuales central y periférico. Por lo general, se realiza por separado en cada ojo y sirve para valorar la función combinada de: retina, nervio óptico y vías visuales intracraneales. En clínica visual causadas por enfermedad en cualquiera de las tres partes mencionadas. Las lesiones en partes específicas de cambios en exámenes seriados del campo visual.<sup>18</sup>

Las medidas y gráficas del campo visual se dan en grados de arco. Estas medidas permanecen constantes sin importar a qué distancia del ojo se revise el campo visual. La sensibilidad visual es máxima en el centro del campo (que corresponde a la fovea) mínima en la periferia. Siempre que se practique perimetría habrá que tener esto en cuenta.<sup>18</sup>



- Principios de las pruebas

Aunque la perimetría es subjetiva, los métodos estudiados a continuación están estandarizados para obtener la máxima reproducibilidad y posibilitar comparaciones subsecuentes. Para la perimetría se requieren: 1. Fijación constante y atención por parte del paciente; 2. Una distancia fija del ojo del paciente a la pantalla o dispositivo de la prueba; 3. Intensidad uniforme y estándar de la iluminación de fondo y el contraste; 4. Objetivos para la prueba de tamaño y brillantez estándares, y 5. Un protocolo universal de la forma en que los examinadores administrarán la prueba.<sup>18</sup>

El paciente fija la mirada en un objetivo central y se le presentan al azar objetos de la prueba en distintas localizaciones dentro del campo. Si el paciente los ve, lo indica verbalmente o por medio de un dispositivo manual de señales. Al variar el tamaño o la brillantez del objeto se puede cuantificar la sensibilidad visual en distintas áreas del campo visual. Mientras menor sea el tamaño o la brillantez de los objetos percibidos, mayor será la sensibilidad en esa localización. Se dispone de dos métodos básicos (estático y cinético). En la perimetría estática, se prueban a la vez diversas localizaciones en el campo visual.<sup>18</sup>

Primero se presenta un estímulo pequeño (por lo general una luz blanca), en una localización particular. Si el paciente no lo ve, se incrementan de manera gradual el tamaño y la intensidad del objeto, hasta que tenga el tamaño y la brillantez suficiente para que la persona lo detecte. A estas características se les conoce como “umbral” del nivel de sensibilidad en esa localización. Se repite la secuencia en otros lugares del campo, de modo que sea posible valorar la sensibilidad en múltiples puntos que, combinados formarán un patrón de las características del campo visual.<sup>18</sup>

En la perimetría cinética, primero se prueba la sensibilidad de todo el campo a un solo objeto de prueba la sensibilidad de todo en campo a un solo objeto de prueba (brillantez y tamaños fijos). Se mueve con lentitud el objeto de la periferia al centro del campo visual hasta que el paciente lo detecte por primera vez. Al mover el mismo objeto desde múltiples direcciones hacia el centro se puede trazar un mapa de límites, llamado isóptera, que es específico para ese objeto. La isóptera es el límite entre el área en que el paciente puede ver el objeto y la zona donde no puede percibirlo. Por lo tanto, mientras mayor sea la isóptera, mejor será el campo visual de ese ojo. Los límites de la isóptera se miden y representan en gráficas en grados de

arco. A medida que sean más pequeños y tenues, los objetos de prueba generarán isópteras de menor tamaño.<sup>18</sup>

- Técnicas de perimetría

El aparato más sencillo para perimetría estandarizada es la pantalla tangente. Se utilizan varillas negras con botones blancos de distintos tamaños en un extremo que se presentan contra un fondo negro. Esta técnica se utiliza de manera primordial para valorar un área central de 30° del campo visual. Sus ventajas son la sencillez y rapidez, la posibilidad de variar la distancia del sujeto a la pantalla y la prueba de distintos colores.<sup>18</sup>

Una técnica más complicada es la perimetría de Goldmann en la que se coloca una pantalla hemisférica hueca frente al paciente, se separa del ojo a una distancia establecida. El examinador (sentado detrás de la pantalla) presenta estímulos luminosos de tamaño e intensidad variables, ya sea de manera estática o cinética (fijos o en movimiento). Con esta técnica es posible probar el límite total de la visión periférica y durante años fue la principal forma de obtener mapas de los campos visuales de pacientes con glaucoma.<sup>18</sup>

Hoy los perímetros automatizados y computarizados constituyen el equipo más desarrollado y sensible de que se dispone para valorar el campo visual. En una pantalla similar a la de Goldmann, estos instrumentos emiten estímulos luminosos de prueba de brillantez y tamaño variables, pero utilizan un formato cuantitativo de pruebas de umbral estáticas, que es más precisos y completos que el de otras técnicas. La memoria de la computadora almacena las calificaciones numéricas correspondientes al umbral de sensibilidad en cada localización estadística, con los resultados de exámenes anteriores o de otros pacientes sanos. Mientras mayor sea la calificación numérica, mayor será la sensibilidad visual de esa ubicación en el plano.<sup>18</sup>

Otra ventaja importante es que la presentación de los estímulos de prueba está programada y automatizada, lo que impide variaciones por parte del examinador. Con el análisis de los resultados se obtiene información acerca de si las pérdidas del campo visual son difusas o focales y de la capacidad del paciente para enfrentar el examen de manera confiable.<sup>18</sup>

### **2.3.8 Detección temprana de la retinopatía por hidroxiclороquina**

Con campimetría automatizada y tecnología de imágenes, los signos de toxicidad pueden ser reconocidos años antes de la etapa del “ojo de buey”. La retinopatía de “ojo de buey” es en realidad una etapa bastante tardía y severa de daño que no se debe ver en absoluto con un manejo adecuado. Sólo las fases finales graves de las lesiones serán visibles en el examen oftalmológico. El primero es el campo visual automatizado, que cubre la mácula central. La segunda técnica es la densidad espectral de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). El adelgazamiento de la capa fotorreceptora en la parafovea es una evidencia altamente específica de toxicidad.<sup>8</sup>

La retinopatía por hidroxiclороquina es un fenómeno infrecuente. Lo que la hace especial es que las alteraciones retinianas que produce son permanentes, no tienen tratamiento y, en algunos casos, continúan empeorando años después de cesar su administración. Es fundamental la detección de los primeros signos de la toxicidad, cuando las alteraciones pueden ser reversibles y los pacientes se hallan en lo que algunos autores denominan como estado de premaculopatía.<sup>12</sup>

La meta de la detección es detectar la maculopatía temprana, las recomendaciones más recientes de la AAO son un buen comienzo, junto con los datos recientes que sugieren una línea de guía de dosificación revisada diaria de 5,0 mg / kg de peso real. Las pruebas de detección más sensibles son probablemente campos visuales centrales y tal vez el Electrorretinograma Multifocal (MfrERG). MfrERG no está ampliamente disponible, por lo tanto, la sensibilidad de los campos depende críticamente de la sensibilidad del revisor de campo.<sup>8</sup>

La autofluorescencia del fondo de ojo, es una técnica fotográfica que identifica los productos de descomposición celular en la capa de RPE de la retina. Puede mostrar signos de toxicidad a HCQ, a menudo es equívoca en las primeras etapas. Es muy útil para mostrar la extensión y progresión de la retinopatía tóxica. La recomendación es hacer SD-OCT y campos automatizados como los componentes básicos de la revisión anual donde están disponibles estas pruebas.<sup>8</sup>

Para detectar los primeros signos de la retinopatía por hidroxiclороquina se utilizan pruebas que obtienen datos subjetivos de la función visual, como la perimetría 10-2 y datos

objetivos de la morfología de la retina, como la autofluorescencia de fondo de ojo y la tomografía de coherencia óptica, o de su estado funcional, como la electroretinografía multifocal.<sup>12</sup>

### **2.3.8.1 Pruebas subjetivas**

Según la AAO, el protocolo 10-2 de la perimetría automatizada de umbral de Humphrey es la principal prueba para la detección precoz del daño funcional causado por la hidroxiclороquina.<sup>10</sup> La perimetría 10-2 de Humphrey muestrea 68 puntos en los diez grados centrales del campo visual. Esta prueba tiene la ventaja de estar ampliamente extendida, normalizada y accesible en la mayoría de los centros clínicos oftalmológicos, donde se han obtenido datos comparables. En la toxicidad temprana por hidroxiclороquina, la perimetría 10-2 muestra, de manera característica, la existencia de escotomas paracentrales aislados, a veces sutiles. Cuando estos son detectados, la prueba debe repetirse hasta asegurarse que son reproducibles y no debidos a una mala ejecución por el paciente.<sup>12</sup>

Si la toxicidad continúa, los escotomas aumentan y forman un anillo parafoveal completo. Dado que no siempre la colaboración del paciente es la adecuada, es importante la realización de pruebas que aporten datos objetivos de la alteración macular y en las que la colaboración de los pacientes no es tan determinante.<sup>12</sup>

### **2.3.8.2 Pruebas objetivas**

En la actualidad, la autofluorescencia de fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica y la electroretinografía multifocal se están utilizando de manera creciente en el estudio de la retinopatía por hidroxiclороquina. Estas técnicas, aparte de identificar los daños retinianos que la hidroxiclороquina ocasiona, permite un mejor seguimiento de los mismos, se están mostrando muy útiles en la detección temprana de su toxicidad.<sup>12</sup>

## **2.3.9 Autofluorescencia del fondo de ojo (AF)**

La AF consiste en la estimulación de autofluorescencia de la lipofuscina del epitelio pigmentario de la retina, mediante la emisión de una luz láser de 488 nm de longitud de onda. La lipofuscina se acumula en el epitelio pigmentario como producto de la degradación de los segmentos externos de los fotorreceptores. La AF es una técnica muy sensible para detectar la

presencia de maculopatía en “ojo de buey” que indica, junto con el anillo de escotomas parafoveales, la existencia de una toxicidad por hidroxicloroquina establecida.<sup>12</sup>

Como ha sido demostrado recientemente, la AF puede revelar su presencia en casos en los que el examen fundoscópico clínico estándar sólo muestra cambios sutiles de pigmentación en la mácula. Un aumento de autofluorescencia indica acumulación de lipofuscina, normalmente debida a una fagocitosis incrementada de los segmentos externos de los fotorreceptores por el epitelio pigmentario de la retina. En cambio, la disminución o ausencia de autofluorescencia indica la degeneración y pérdida celular del epitelio pigmentario o de los fotorreceptores. En el estadio inicial de la toxicidad por hidroxicloroquina, la AF se caracteriza por un fino anillo paracentral de autofluorescencia aumentado.<sup>12</sup>

En algunos casos esta anomalía precede a las pérdidas campimétricas. Si el proceso avanza, la AF muestra que el anillo de autofluorescencia aumentada se ensancha y posteriormente aparece primero un moteado que corresponde a una pérdida parcial del epitelio pigmentario y después un anillo de disminución de autofluorescencia que corresponde a una pérdida general del mismo. La melanina es el mayor antioxidante de las células del epitelio pigmentario de la retina y participa en la degradación de los segmentos externos de los fotorreceptores.<sup>12</sup>

Con luz láser de 787 nm, la melanina también emite autofluorescencia. En un estudio comparativo realizado en dos pacientes con retinopatía por hidroxicloroquina, Kellner et al. han mostrado incrementos de la fluorescencia debida a la melanina en áreas retinianas con autofluorescencia normal debida a la lipofuscina. Este aumento de la acumulación de melanina es interpretado por los autores como el correspondiente a una fase inicial del proceso degenerativo en el que existe un aumento de la actividad fagocítica sin acumulación de lipofuscina.<sup>12</sup>

Son necesarios más estudios para determinar las ventajas de la autofluorescencia debida a la melanina frente a la de lipofuscina. Independientemente del método utilizado, y a diferencia de la perimetría 10-2 de Humphrey, la AF no necesita una cooperación exigente por parte de los pacientes.<sup>12</sup>

### **2.3.10 Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (TCO-SD)**

La tomografía de coherencia óptica, desarrollada en 1991 por Huang et al. es una técnica de interferometría de baja coherencia que permite la obtención de imágenes de secciones transversales de tejidos in vivo. La TCO es especialmente útil en oftalmología para el estudio de la retina, ya que se requiere resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica. La TCO no sólo obtiene imágenes de la retina, sino que también permite conocer datos cuantitativos de la misma, como el grosor de sus capas.<sup>12</sup>

En 2007, Rodríguez-Padilla et al. desarrollaron un modelo de TCO de alta resolución, que utiliza un sistema de detección Fourier o de dominio espectral (TCO-SD). La TCO-SD tiene una resolución de 3,5 micras, en lugar de las diez de la TCO estándar, y una velocidad 75 veces mayor, lo que permite obtener imágenes de alta definición. Estos autores fueron los primeros en estudiar mediante TCO-SD a pacientes tratados con hidroxicloroquina y mostrar la utilidad de esta técnica en la detección precoz de su toxicidad.<sup>12</sup>

Los estudios de Rodríguez-Padilla et al. y posteriores, han mostrado que en la toxicidad temprana por hidroxicloroquina se produce una ruptura de la línea de conjunción del segmento interno/externo de los fotorreceptores en la región parafoveal. Es importante resaltar que estas alteraciones mostradas por la TCO-SD no son detectadas por la TCO estándar. La ruptura de la línea de conjunción del segmento interno-/externo de los fotorreceptores, se correlaciona topográficamente con los escotomas paracentrales y en algunos pacientes los preceden. Si la toxicidad progresa, se produce una reducción de la capa nuclear externa de la retina parafoveal, mientras que la retina externa foveal está preservada. Esto produce una imagen macular ovoidea denominada en “platillo volante”.<sup>12</sup>

En los casos más avanzados se observa una pérdida de la integridad de la retina externa, disminución del número de fotorreceptores y una atrofia del epitelio pigmentario de la retina que se correlaciona con la maculopatía en “ojo de buey”. Esta alteración de la retina externa macular conlleva a largo plazo a una disminución significativa del grosor de la mácula. Alteraciones en la retina interna también han sido descritas, como adelgazamiento de la capa de células ganglionares y de la plexiforme interna.<sup>12</sup>

Pasadhika et al. han propuesto que un adelgazamiento perifoveal selectivo de la retina interna puede ser considerado como un signo de toxicidad temprana. Recientes estudios con TCO-SD han mostrado que, cuando la membrana limitante externa de la retina no está alterada, el cese de la administración de hidroxiclороquina produce una regeneración de la capa de fotorreceptores, por lo que la integridad de esta membrana es un signo de buen pronóstico y de posible recuperación funcional visual.<sup>12</sup>

La membrana limitante externa da resistencia mecánica a la retina, además hoy sabemos que contiene ocludina, una proteína que participa en las uniones fuertes de la barrera hematorretiniana externa. Estos datos muestran que la TCO-SD es una técnica no sólo útil para el diagnóstico temprano de la toxicidad por hidroxiclороquina, sino también para el pronóstico de su evolución.<sup>12</sup>

### **2.3.11 Electrorretinografía multifocal (ERGmf)**

La ERGmf, desarrollada por Sutter y Tran en 1992, consiste en la estimulación local simultánea de 61-103 áreas diferentes en los 30 grados centrales de la retina con una matriz en forma de damero hexagonal alternante. En cada zona estimulada se obtiene una onda trifásica denominada N1-P1-N2, que es producida por la respuesta de fotorreceptores y células bipolares al estímulo. Relacionando la intensidad del campo eléctrico de cada uno de los puntos de estimulación, con la superficie de cada hexágono se obtiene la densidad eléctrica del campo para cada área de la retina.<sup>12</sup>

Los valores de densidad eléctrica se representan habitualmente en una gráfica tridimensional. Frente a las técnicas electrofisiológicas clásicas, la ERGmf permite la obtención de un mapa topográfico con la actividad eléctrica de cada una de las zonas estimuladas, lo que la hace especialmente útil en la localización de las zonas de la retina alteradas por distintas patologías. La ERGmf es especialmente útil para el estudio de la toxicidad por hidroxiclороquina.<sup>12</sup>

Se ha demostrado que pacientes que toman hidroxiclороquina presentan un declive en las respuestas de los ERGmf, realizados con una diferencia de tiempo de uno o dos años. Estos datos evidencian la gran sensibilidad del ERGmf para mostrar los efectos de la hidroxiclороquina sobre la actividad funcional de la retina. En un estudio comparativo reciente, la ERGmf ha

mostrado tener mayor sensibilidad que la perimetría 10-2 o la TCO-SD, en la detección de toxicidad por hidroxiclороquina.<sup>12</sup>

Las alteraciones del ERGmf en la fase inicial de la toxicidad por hidroxiclороquina, se caracterizan por la pérdida de la densidad eléctrica en alguna de las celdillas parafoveolares, que conforman el anillo dos del ERGmf.<sup>12</sup>

Si la toxicidad avanza, se incrementa el número de celdillas parafoveolares de baja amplitud hasta alterarse la totalidad de ellas. Si no cesa la toma del fármaco, las densidades eléctricas del área central y parafoveolar se igualan, siendo indistinguibles entre sí. En este momento, las alteraciones funcionales tienen escasa probabilidad de ser reversibles y las anomalías del ERGmf se extienden bilateralmente al polo posterior de la retina.<sup>12</sup>

### **2.3.12 Campímetro Humphrey Matrix 800**

Humphrey Matrix 800, es un analizador del campo visual con tecnología de duplicación de frecuencia. Esto representa un avance significativo en las pruebas de campo visual, porque combina la detección temprana de la pérdida de campo visual y las herramientas básicas de gestión de glaucoma. Eficacia demostrada en la detección precoz de la pérdida de campo visual con conectividad. Al igual que el Humphrey® FDT perimetral, la matrix se dobla como un campo en el consultorio visual screener con 35 segundos supra-umbral de la prueba. Pone a prueba a los 68 puntos para caracterizar defectos del campo visual y facilitar un diagnóstico preciso.<sup>17</sup>

### **2.3.13 Enfermedad de Stargardt**

También llamada degeneración macular juvenil. Es una enfermedad hereditaria en la que predomina la pérdida de los conos, por lo tanto, de la visión diurna. Entra dentro de un grupo de distrofias retinianas llamadas maculopatía en “ojo de buey”.<sup>13</sup>

Clínicamente se caracteriza por una pérdida gradual de la agudeza visual, con mala visión de los colores. En algunas ocasiones esta puede ser asociada a fotofobia. En la exploración, la mácula tiene un aspecto característico como de metal golpeado cuando la enfermedad está evolucionada, puede ser normal al principio. Ésta es genéticamente autosómica recesiva y suele



comenzar entre la primera y segunda década. El estudio patológico muestra una pérdida completa de epitelio pigmentario y fotorreceptores en la mácula.<sup>13</sup>

#### **2.3.14 Distrofias conos/bastones**

Hay una serie de enfermedades hereditarias de la retina que comparten síntomas de retinosis pigmentaria y de enfermedad de Stargardt. En ellas se afectan fundamentalmente los conos, pero también pueden afectarse los bastones progresivamente. Se engloban bajo el nombre de distrofias de conos/bastones.<sup>12</sup>

En ellas podemos encontrar disminución de la agudeza visual, con alteración de la percepción de los colores, y a la vez la constricción del campo visual y mala adaptación a la oscuridad. Hay también distrofias retinianas con afectación predominantemente de la agudeza visual que difieren en la forma de presentación a los cuadros clásicos de enfermedad de Stargardt se las denomina distrofia de conos.<sup>12</sup>

#### **2.3.15 Discapacidad visual temprana**

La discapacidad visual es una condición que afecta directamente la perfección de imágenes en forma total o parcial. La vista es un sentido global que nos permite identificar a distancia y a un mismo tiempo objetos ya conocidos o que se nos presentan por primera vez. Las personas con discapacidad visual deben adentrarse a descubrir y construir el mundo por medio de otras sensaciones mucho más parciales, como olores, sabores, sonidos, tacto y quizá imágenes segmentadas de los objetos.<sup>18</sup>

Las personas necesitan contar con órganos visuales maduros y con buen funcionamiento: ojo, músculos y nervios que llevan la información al cerebro para tener una buena visión y por lo tanto recibir en forma adecuada las imágenes. Así mismo, requieren experiencias visuales (es decir, un ambiente que les posibilite ver objetos, personas y lugares diferentes), una buena concentración y atención para interpretar lo que están viendo. En el transcurso de la infancia hasta los siete u ocho años aproximadamente, si se cumplen con esos factores, el niño mejora su percepción visual como resultado de sus experiencias con el entorno.<sup>18</sup>

### **2.3.16 Enfermedades autoinmunes: Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Sjögren.**

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS), constituyen un conjunto de entidades caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra diversos parénquimas, lo que determina manifestaciones clínicas variables y frecuentemente difíciles de sistematizar. Eventualmente cualquier parénquima puede expresar manifestaciones de la enfermedad. Son característicos el compromiso cutáneo, mucoso, articular, seroso, de las glándulas salivales, hematológico, nefrológico, oftalmológico y del sistema nervioso central, entre otros.<sup>19</sup>

El tratamiento de elección principalmente han sido los antimaláricos, ya que se han utilizado ampliamente en las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS), siendo especialmente empleados en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis Reumatoide (AR), desde hace mucho tiempo, así como en otras enfermedades reumatológicas.<sup>19</sup>

El primer tratamiento en utilizarse fue la quinina, hace más de 100 años. Actualmente se emplea la hidroxicloroquina (HCQ), Cloroquina (CQ) y Quinacrina.<sup>20</sup> No obstante, el más utilizado en el tratamiento de las EAS y otras enfermedades reumatológicas ha sido la hidroxicloroquina. Sin embargo, su uso a largo plazo conlleva a un riesgo significativo de desarrollar toxicidad retiniana; a pesar de ser considerado un medicamento seguro y bien tolerado. Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina, por ser un análogo de la cloroquina, pueden producir toxicidad ocular por depósito corneal y retiniano, produciendo alteraciones irreversibles de la visión, lo que hace preocupante su uso por tiempo prolongado a pesar de los beneficios en el tratamiento de las EAS, por lo que es necesario que los pacientes se realicen evaluaciones oftalmológicas periódicas, antes y durante el uso del medicamento.<sup>20,21</sup>

Así mismo, es fundamental tomar en cuenta los factores de riesgo asociados al desarrollo de la toxicidad retiniana, como lo son: la edad del paciente, dosis diaria del fármaco, dosis acumulada, tiempo de uso del fármaco, constitución de la persona, si presentan enfermedades asociadas de tipo renal o hepática, así como alguna patología retiniana y el uso concomitante de otros fármacos en su tratamiento. De todos ellos, la dosis diaria es el factor que se considera más determinante en el desarrollo de la retinopatía.<sup>21</sup>

La toxicidad retiniana se debe a la acumulación del tóxico intracelular en células ganglionares, fotorreceptores en particular del epitelio pigmentario, que puede actuar como reservorio una vez suspendido el tratamiento, manteniendo de esta forma la acción tóxica del fármaco. Los cambios más severos se producen en las células ganglionares. A nivel histopatológico es característica la despigmentación del epitelio pigmentario de la retina, la pérdida de conos y bastones y la concentración de pigmento intrarretiniano.<sup>22</sup>

Se recomienda que la dosis diaria del fármaco se exprese en miligramos por kilogramo del peso ideal. El peso ideal es una estimación del peso de la masa magra, libre de grasa y que se obtiene a partir de la altura del individuo. Para su cálculo recomendamos una fórmula, adaptada al sistema métrico internacional, de las utilizadas por diversos estudios sobre pacientes tratados con hidroxycloquina.<sup>11,10</sup> Esta fórmula sería: 50kg más 2kg por cada 2.5cm por encima de 150cm de altura, para hombres y 45kg más 2kg por cada 2.5cm por encima de 150cm de altura, para mujeres. La utilización del peso ideal para el cálculo de la dosis diaria de hidroxycloquina es especialmente importante en personas de talla baja y con sobrepeso. Teniendo en cuenta la excepción de personas asténicas y jóvenes con gran desarrollo muscular, en los cuales se debe utilizar su peso real. En la actualidad se recomienda usar dosis que no excedan al día los 6.5 mg/kg de peso ideal. En cuanto a la dosis acumulada debe de ser menor a 200g.<sup>23</sup>

### **2.3.17 Lupus Eritematoso Sistémico**

El nombre de lupus es de origen incierto, proviene del latín Lupus que significa lobo, ya que las lesiones en el rostro de la gente afectada por el lupus recuerdan una mordedura de lobo. Fue hasta 1981 que se le dio el nombre de Lupus Eritematoso Sistémico, que hoy en día, se considera una enfermedad compleja y misteriosa, más que su propio nombre. En los Estados Unidos más de un millón de personas son afectadas con Lupus, presentan una gran variedad de síntomas. En más de la mitad de los casos es letal. Estudios realizados en Nueva York, demuestran que el 90% de los pacientes con Lupus son mujeres, en donde las afroamericanas son tres veces más susceptibles a desarrollar la enfermedad que las de raza blanca. La prevalencia de LES en la población mundial es de 20 a 150 casos por 100,000 habitantes.<sup>24</sup>

Es principalmente una enfermedad que afecta a mujeres jóvenes, con una incidencia máxima entre los 15 y 40 años de edad, la cual coincide con la etapa reproductiva; González y

Ramírez, evidencian que la menopausia explica la disminución de la incidencia de LES. Afecta fundamentalmente a mujeres en edad fértil y la evolución natural se presenta usualmente en forma de brotes, precipitados por infecciones, exposición a rayos ultravioletas, abandono terapéutico, estrés y en otras ocasiones, sin un factor desencadenante.<sup>24</sup>

La relación entre hombre y mujer es de 1:8 y en pacientes mayores aumenta hasta 1:15. Existe un grupo de pacientes tratados con medicamentos que pueden inducir LES que son en la gran mayoría pacientes ancianos y por lo general hombres, estos pacientes son prescritos con drogas como la procainamida y la hidralazina siendo estas usadas para diferentes condiciones en personas alrededor de los 50 años. En casi todos los estudios que corresponden a la edad de las personas con LES, la mayoría en un 90% poseen cuatro o más criterios diagnósticos según el American Collage of Rheumatology (ACR). En otro estudio, el 81 % de pacientes ancianos presentó cuatro o más de los criterios antes mencionados, el 19 % de pacientes jóvenes presentaron tres o menos.<sup>24</sup>

El LES es definido por sus características clínicas y por la presencia casi invariable de anticuerpos en la sangre, dirigidos contra uno o más componentes de los núcleos celulares. Algunas manifestaciones parecen estar asociadas con la presencia de dichos anticuerpos y con determinados marcadores genéticos, las formas de presentación clínica evidencian una gama de manifestaciones, cuya expresión puede estar influida por factores genéticos del paciente. Los sistemas comúnmente involucrados incluyen el musculoesquelético, articular, sistema nervioso central y periférico, pulmones, corazón, riñones, piel, membranas serosas y componentes sanguíneos.<sup>24</sup>

### **2.3.17.1 Hidroxicloroquina**

La HCQ es el único tratamiento que previene el daño acumulativo en pacientes con esta enfermedad, también tiene un efecto protector contra eventos trombóticos y posee un efecto beneficioso en el perfil lipídico y la glicemia, que contribuyen a disminuir el riesgo cardiovascular en el paciente. Las nuevas drogas para el tratamiento de LES son muy caras y no están disponibles en nuestro país, la hidroxicloroquina es económica y está disponible en países en vías de desarrollo. La hidroxicloroquina es la que presenta menos efectos secundarios; con el uso de este medicamento solamente el 10% de los pacientes se quejan de síntomas

gastrointestinales, comparados con el 38.20% que presentaron síntomas con el tratamiento con la cloroquina, por lo que se recomienda que la dosis de esta no exceda los 6.5mg/kg/día.<sup>25</sup>

### **2.3.17.2 Cloroquina**

Es una aminoquinolina, que se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal. Luego de la administración las concentraciones máximas se encuentran en el plasma de ocho a 12 horas, el 55% está unido a proteínas. La QC tiene especial utilidad en la mejoría de la astenia y en las lesiones cutáneas refractarias. La biotransformación ocurre en el hígado por el citocromo P450 que la transforma en dos metabolitos activos: desetilcloroquina y bisdesetilcloroquina. La excreción es renal y esta aumentada por la acidificación de la orina. La cloroquina es depositada en los tejidos en cantidades considerables. Las concentraciones más altas son encontradas en los melanocitos, retina y la piel. Una dosis diaria de 250mg producen una concentración estable de 100 a 500ng/ml. La dosis no debe de exceder de 2.5mg/kg para evitar la toxicidad retiniana.<sup>25</sup>

### **2.3.17.3 Mecanismo de acción**

Ambos medicamentos interfieren con la función de la fagocitosis a través de un incremento en el pH intracelular, esto lleva a una interrupción en el proceso de presentación del antígeno. La cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) son bases débiles que en condiciones acidas adquieren un protón, esto causa que exista un reordenamiento en los iones de hidrógeno, situación que tiene lugar predominantemente en los macrófagos, ya que la elevación del pH en los lisosomas inhibe la fagocitosis y altera el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana, reduciendo la presentación selectiva de antígenos propios (ya que tienen baja afinidad), mientras que respeta a los antígenos exógenos.<sup>25</sup>

### **2.3.18 Artritis Reumatoide**

La AR, es la artropatía inflamatoria autoinmune más frecuente, con una prevalencia a nivel mundial de alrededor del 1%. En España los datos estimados son del 0,5% (más de 200.000 pacientes diagnosticados). Los costos desencadenados por la AR superan, en España, los 2.250 millones de euros al año. En parte, esto se debe a que la artritis reumatoide provoca importantes pérdidas de productividad en la población activa como consecuencia de la elevada discapacidad

que desarrollan los pacientes afectados. Además, puede llegar a reducir de cuatro a diez años la esperanza de vida del paciente.<sup>26</sup>

Es más frecuente la cuarta y quinta década de la vida. La prevalencia en la población guatemalteca no es tan diferente a la reportada en el primer mundo, puesto que esta asciende al 0.7%. Esta enfermedad atribuye una carga considerable para la sociedad en términos de morbilidad, discapacidad a largo plazo y costos económicos. Se ha reportado que hasta el 70% de los pacientes con AR, pueden desarrollar algún grado de discapacidad laboral después de diez años de evolución de la enfermedad, que el mayor impedimento al trabajo ocurre después del primer año del diagnóstico.<sup>26</sup>

La hidroxicloroquina a dosis de 200mg, dos veces al día, es moderadamente eficaz en la artritis reumatoide leve y suele ser bien tolerada. La eficacia puede tardar de tres a seis meses en manifestarse. Aunque sola no disminuye la velocidad del daño radiológico, sí se ha visto eficacia en los resultados a largo plazo. No requiere monitorización a nivel de laboratorio, pero sí la necesidad de revisiones oftalmológicas periódicas por el riesgo de toxicidad de la retina que aumenta con la dosis > 6mg/kg.<sup>26</sup>

### **2.3.18.1 Fisiopatología**

La alteración que da inició al parecer a una reacción inflamatoria inespecífica, misma que es desencadenada por un estímulo desconocido. La artritis reumatoide se manifiesta finalmente como una inflamación autoinmune sinovial, la cual se da por infiltración de células inflamatorias, con predominio de Células T y macrófagos a la membrana sinovial, lo que conlleva a una lesión microvascular y al aumento subsecuente en el número de células de revestimiento sinovial e inflamación perivascular por células mononucleares, luego de este proceso inflamatorio se extiende hacia el cartílago adyacente y el hueso ocasionando así daño articular.<sup>26</sup>

Actualmente no está claro el mecanismo mediante el cual se produce la destrucción ósea cartilaginosa, aunque el líquido sinovial contiene enzimas capaces de degradar el cartílago, se ha observado que la mayor parte de la destrucción se produce en yuxtaposición a la membrana sinovial inflamada: pannus sinovial o tejido de granulación sinovial, el cual se extiende hasta cubrir el cartílago articular. Además de ello se ha documentado, que la mayoría de los pacientes presentan factor reumatoide positivo, el cual es un anticuerpo dirigido contra la parte Fc de la

IgG. En este sentido, se debe aclarar que lo anterior no es específico ya que no todos los pacientes con AR lo presentan, y además puede estar positivo en otras patologías. Adicionalmente, se estudia la importancia de otros anticuerpos como el anti-CCP y el ANA y su grado de relación con la patología.<sup>26</sup>

### **2.3.19 Síndrome de Sjögren**

El síndrome de Sjögren es una patología autoinmune de origen desconocido, afecta a las glándulas exocrinas de manera crónica. Sus principales manifestaciones son la resequedad de las mucosas, principalmente bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmia), aunque también se pueden presentar resequedad cutánea o vaginal. El carácter autoinmune de la enfermedad es dado por la presencia de autoanticuerpos, por la ausencia de un agente etiológico conocido, y por las características histopatológicas.<sup>27</sup>

Se debe confirmar por medio de un análisis histopatológico de las glándulas salivares, en donde, necesariamente, se observa un infiltrado linfoplasmocítico benigno, focal, periductal, y con una magnitud importante en la mayoría de los acinos examinados. Se pueden presentar manifestaciones glandulares que afectan a las glándulas exocrinas o extraglandulares o no exocrinas, que pueden afectar articulaciones, riñón, pulmón, sistema nervioso, así mismo glándulas no exocrinas como la tiroides. Cuando el SS aparece de forma aislada se denomina Síndrome de Sjögren Primario (SSP) si se asocia a otra enfermedad autoinmune como LES o AR se denomina Síndrome de Sjögren Secundario.<sup>27</sup>

#### **2.3.19.1 Otras mucosas**

La resequedad nasal se presenta en el 30% de los pacientes con SS. Pueden aparecer costras nasales, en ocasiones provoca epistaxis y hasta alteraciones en el olfato. La resequedad cutánea o xerosis aparece en el 30-60% de los pacientes con SS, se relaciona con la hiposecreción de las glándulas sudoríparas. En los casos en los que se presenta resequedad genital puede provocar dispareunia y el aumento de infecciones locales. En el aparato musculoesquelético las artralgiás son las manifestaciones extraglandulares más frecuentes, afectando al 48% de los pacientes, habitualmente oligoarticular e intermitente, puede provocar deformidad articular tipo Jaccoud, a diferencia de la artritis reumatoide que no provoca erosiones.<sup>27</sup>

El factor reumatoide está presente del 50% al 75% de los casos. El tratamiento sintomático con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) puede ser útil. En los pacientes con artritis es aconsejable probar la hidroxicloroquina, si no hay respuesta valorar la introducción de metotrexato en monoterapia o asociado a hidroxicloroquina. Algunos autores plantean el uso prolongado de hidroxicloroquina en pacientes con SSP, dado que interfiere en el reconocimiento de antígenos e inhiben el interferón gamma. La afectación tiroidea es frecuente en estos ya que las glándulas salivales y tiroidea comparten características histológicas y antigénicas.<sup>27</sup>

La vasculitis cutánea aparece en el 10% de los pacientes con SSP, suele presentarse en la mayoría como púrpura palpable no asociado a crioglobulinas, con menor frecuencia asociado a vasculitis crioglobulinémica y a vasculitis urticarial. La presencia de vasculitis, crioglobulinas y C4 bajo, se consideran factores de mal pronóstico entre los pacientes con SSP. En casos refractarios el rituximab es una opción a considerar.<sup>27</sup>

### **2.3.19.2 Diagnóstico**

Se identifica por la combinación de signos, síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio. Existen los criterios europeos y los del grupo de consenso Americano-Europeo, actualmente se utilizan ampliamente los Criterios del American College of Rheumatology (ACR) que incluyen anticuerpos con presencia de anti-Ro y/o anti-La o la presencia del factor reumatoide y ANA a título  $\geq 320$ , biopsia labial positiva y queratoconjuntivitis seca, determinado por el número de puntos con tinción que expresan una lesión, con verde de lisamina (evalúa lesión conjuntival) o con tinción de fluoresceína (evalúa lesión corneal)  $\geq 3$ .<sup>27</sup>

## **2.4. Marco geográfico**

El estudio se realizó en la Ciudad de Guatemala, departamento de Guatemala, en dos diferentes instituciones ubicadas en las zonas 1 y 11. La Dra. Rafaela Salazar, docente responsable de la Maestría de Oftalmología, en una entrevista personal indica: “Los casos de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina observados en la UNO son escasos, debido a la ausencia de investigaciones realizadas, aun cuando se conoce el efecto de este fármaco y la frecuencia recomendada para su monitoreo.” (R. Salazar, comunicación personal, 12 de mayo de 2017)



## **2.5. Marco demográfico**

Las características demográficas que caracterizan a la población guatemalteca, específicamente a la Ciudad de Guatemala, predomina el sexo femenino. La distribución total de la población por sexo es del 48.9% para el sexo masculino y 51.1% para el sexo femenino. En el área urbana es de 48.1 por ciento para el sexo masculino y de 51.9 por ciento para el sexo femenino. La composición de edades de la población guatemalteca muestra una estructura predominantemente juvenil, con una media de 19 años y personas de diferentes procedencias, dado que al ser la capital se observa claramente el fenómeno de la migración.<sup>27</sup>

Según el anteproyecto de presupuesto 2016-2018 del Hospital San Juan de Dios, este hospital atendió durante el año 2014 a un total de 34,356 pacientes. Los cuales se dividen, según su procedencia en: 23 extranjeros, 1,209 otros, 5,917 del área rural y 27,207 del área urbana.<sup>28</sup>

## **2.6. Marco institucional**

Se realizará en dos instituciones:

### **2.6.1 Hospital General San Juan De Dios**

El Hospital General San Juan de Dios se ubica en la 1ra. avenida 10-50 zona 1, de la Ciudad de Guatemala. Es un hospital docente asistencial del tercer nivel de atención, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, que cuenta con Consulta Externa atendiendo pacientes de Reumatología en la clínica 12, en horarios de 07:00 a 15:00 horas.

### **2.6.2 Unidad Nacional de Oftalmología**

La Unidad Nacional de Oftalmología (UNO), sede central, ubicada en la 8a calle Colonia El Progreso zona 11. Cuenta con un centro de diagnóstico y procedimientos, dotado con equipos de última generación, que ayudan a diagnosticar todo tipo de patologías oculares, apoyan directamente a los procedimientos requeridos por las diferentes subespecialidades de la Oftalmología.

## **2.7. Marco legal**

El ámbito legal relacionado a la investigación se podría ver afectado de las siguientes formas: la atención al paciente y el acceso al expediente médico. La atención al paciente se ve involucrada en la atención y seguimiento de los casos, previos a la evaluación de los expedientes clínicos, el cual se ve legislado por el Artículo 1 del Código de Salud de Guatemala, el cual indica que: “Todos los habitantes de la República tienen derecho a la prevención, promoción, recuperación y rehabilitación de su salud, sin discriminación alguna.”

Para la presente investigación la obtención de la base de datos se rige por: la autorización de la institución para acceder a la misma y el código deontológico que en su capítulo cinco, secreto profesional, que cita que el médico está obligado a guardar la identidad de los pacientes a menos que se tenga el consentimiento de la misma.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Estimar la prevalencia de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, que son atendidos en la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, de agosto a septiembre del año 2017.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- 3.2.1 Identificar las características sociodemográficas de la población de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes según: diagnóstico, edad, sexo, etnia, procedencia, residencia y escolaridad.
- 3.2.2 Describir los factores de riesgo para el desarrollo de maculopatías, en pacientes con uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes según: dosis acumulada, tiempo de uso del medicamento, uso de tamoxifeno, índice de masa corporal, insuficiencia renal diagnosticada y retinopatía diabética diagnosticada.
- 3.2.3 Estimar la frecuencia de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina en pacientes de bajo y alto riesgo, diagnosticados con enfermedades reumatológicas autoinmunes.



## **4. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

### **4.1 Enfoque y diseño de la investigación**

Descriptivo transversal

### **4.2 Unidad de análisis y de información**

#### **4.2.1 Unidad primaria de muestreo**

Expedientes de los 666 pacientes que fueron atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, durante el año 2016.

#### **4.2.2 Unidad de información**

Expedientes de pacientes que fueron atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, durante el año 2016, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea o Síndrome de Sjögren, usando actualmente hidroxicloroquina. (25%)

#### **4.2.3 Unidad de análisis**

Datos de contacto, epidemiológicos, clínicos, laboratorios y terapéuticos registrados en el expediente clínico. Respuestas al cuestionario de los pacientes adultos que asistan a las evaluaciones. Resultados de la evaluación oftalmológica Humphrey 10-2 realizada a los pacientes.

### **4.3 Población y muestra**

#### **4.3.1 Población**

#### 4.3.1.1 Población de estudio:

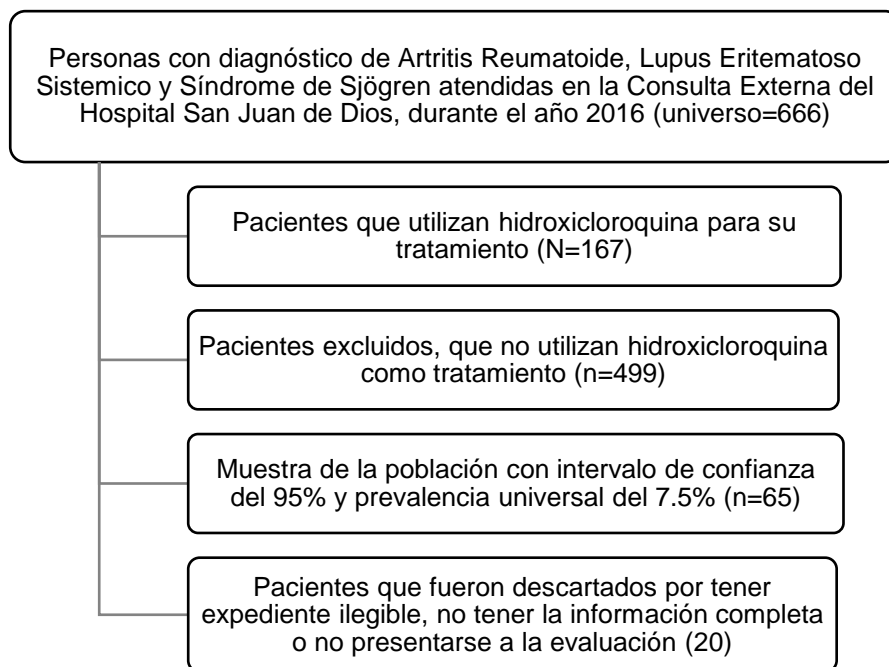
- Población Diana:

Pacientes mayores de 18 años que asistieron a la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, sexo masculino o femenino con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide o Síndrome de Sjögren, según criterios del Colegio Americano de Reumatología, que utilizaron hidroxycloroquina por tres meses o más, como monoterapia o de terapia combinada.

- Población de estudio:

Pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, aceptaron y asistieron a la evaluación oftalmológica, en la Unidad Nacional de Oftalmología de agosto a septiembre de 2017.

#### Población a estudio



Del total de pacientes atendidos en la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, se tomó el 25 % de pacientes que utiliza actualmente hidroxycloroquina como monoterapia o terapia combinada.

**TABLA 4.1**

Población a estudio por patología y uso de hidroxicloroquina.

<b>Enfermedad reumatológica</b>	<b>Población (N)</b>
Artritis Reumatoide	140
Lupus Eritematoso Sistémico	23
Síndrome de Sjögren	4
<i>TOTAL</i>	<b>167</b>

**Fuente:** Departamento de Epidemiología Hospital General San Juan de Dios, consulta personal junio 2017.

#### 4.3.1.2 Muestra

- Unidad primaria de muestreo: pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide y Síndrome de Sjögren.
- Unidad secundaria de muestreo: pacientes que utilizan hidroxicloroquina para el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea y Síndrome de Sjögren.

**TABLA 4.2**

Muestra a estudio por patología y uso de hidroxicloroquina.

<b>Enfermedad reumatológica</b>	<b>Población (N)</b>	<b>Porcentaje %</b>	<b>Muestra (n)</b>
Artritis Reumatoide	140	84	55
Lupus Eritematoso Sistémico	23	14	9
Síndrome de Sjögren	4	2	1
<i>TOTAL</i>	<b>167</b>	<b>100</b>	<b>65</b>

**Fuente:** Departamento de Epidemiología Hospital General San Juan de Dios, consulta personal junio 2017 y datos procesados a través de fórmula asignada por área de estadística del área de coordinación de trabajos de graduación.



- Cálculo de la muestra:

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2(N - 1) + Z^2 * p * q}$$

$$n = \frac{167 * 1.96^2 * 0.075 * 0.925}{0.05^2(166) + 1.96^2 * 0.075 * 0.925}$$

$$n = 65 \text{ Pacientes}$$

- Donde:

Se trabajó con una población (N) de 167 pacientes, que utilizan hidroxicloroquina para el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea o Síndrome de Sjögren y el seguimiento del mismo; con datos estadísticos proporcionados por el Departamento de Epidemiología del Hospital General San Juan de Dios, en una consulta personal realizada en junio 2017.

El coeficiente de confiabilidad (Z) que se utilizó fue del 95%.

La proporción esperada (p) utilizada fue del 7.5%, según estudios con pacientes que presentaron esta patología al ingerir una dosis diaria igual o menor a 5.0mg/kg, en ausencia de factores de riesgo, después de cinco años de uso.<sup>8</sup>

Se aceptó un error (d) del 5% para este estudio.

#### 4.3.1.3 Tipo y técnica de muestreo

- Tipo:

Probabilístico, aleatorio simple.

- Técnica de muestreo:

Del total de 167 expedientes, se generaron 78 números de manera aleatoria simple, utilizando el programa Microsoft Excel®. De esta forma se obtuvo el número de expedientes, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión para obtener datos de contacto del

paciente, posteriormente se contactó vía telefónica, explicándole el motivo de la llamada y propósito de la investigación, invitándolo a participar en la evaluación oftalmológica del estudio.

Se utilizó un muestreo con reemplazo, es decir que los pacientes contactados que no aceptaron participar por cualquier motivo, se eligieron nuevamente números de expedientes de manera aleatoria, excluyendo el del paciente que se negó, con el fin completar los 65 sujetos a estudio que requirió la investigación para tener un intervalo de confianza del 95% y un error del 5%.

#### **4.4 Selección de los sujetos a estudio**

##### **4.4.1 Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que fueron atendidos en la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.
- Expedientes de pacientes que tenían tres meses o más de tratamiento con hidroxicloroquina y diagnóstico de Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome de Sjögren según los criterios del Colegio Americano de Reumatología.
- Pacientes que aceptaron y asistieron a la evaluación oftalmológica en la Unidad Nacional de Oftalmología, durante agosto a septiembre de 2017.

##### **4.4.2 Criterios de exclusión:**

- Expedientes clínicos que fueron ilegibles o no se encontraron disponibles o que no tenían los datos necesarios.
- Expedientes de pacientes extranjeros.
- Pacientes que poseían alteración cognitiva o motora, la cual imposibilita realizar la evaluación oftalmológica.

## 4.5 Variables

Características	Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Criterio de clasificación/unidad de medida
Sociodemográficos	Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado	Dato de la edad en años registrado en el expediente clínico	Numérica discreta	Razón	Años
	Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los animales o plantas	Autopercepción de la identidad sexual registrado en el expediente clínico	Categórica dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
	Etnia	Agrupación natural de seres humanos que presentan rasgos físicos comunes y hereditarios	Etnia registrada en expediente clínico	Categórica policotómica	Nominal	Indígena No Indígena
	Procedencia	Lugar de nacimiento de una persona	Lugar de nacimiento registrado en el expediente clínico, agrupados según la organización territorial por regiones en Guatemala	Categórica policotómica	Nominal	Departamentos de Guatemala
	Residencia	Lugar de residencia de una persona	Lugar de residencia registrado en el expediente clínico, agrupados según la organización territorial por regiones en Guatemala	Categórica dicotómica	Nominal	Departamentos de Guatemala

	Escolaridad	Tiempo durante el cual un alumno asiste a un centro de enseñanza	Ultimo nivel de educación formal referido por el paciente	Categórica policotómica	Ordinal	Ninguna Primaria Básica Diversificada Universitaria
	Ocupación	Al empleo asalariado, al servicio de un empleador	Ocupación referida por el paciente	Categórica dicotómica	Nominal	Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (OIT)
Factores de riesgo conocidos	Dosis	La dosis es la cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará de una vez. También es la cantidad de fármaco efectiva.	Dato del medicamento indicado por el paciente	Numérica discreta	Razón	Miligramos
	Tiempo	Período determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Dato del tiempo indicado por el paciente	Numérica discreta	Razón	Meses Años
	IMC	El Índice de Masa Corporal es un sencillo índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso normal, sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Dato medible en el paciente	Categórica Policotómica	Nominal	Delgadez Normal Sobrepeso Obesidad
	Enfermedad Retiniana	La retina es una capa de tejido en la parte posterior del ojo que percibe la luz y envía las imágenes al cerebro. En el centro de este tejido nervioso se encuentra la mácula. Provee la capacidad de enfoque central y la	Dato obtenido en el expediente medico	Categórica dicotómica	Nominal	Si No

		agudeza necesaria para leer, conducir y ver en forma clara los detalles				
	Diabetes Mellitus	La DM es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina.	Dato obtenido en el expediente clínico	Categórico dicotómico	Nominal	Si No
	Insuficiencia Renal	La insuficiencia renal o fallo renal se produce cuando los riñones no son capaces de filtrar adecuadamente las toxinas y otras sustancias de desecho de la sangre	Dato obtenido en el expediente clínico	Categórico dicotómico	Nominal	Si No
	Tamoxifeno	Es el modulador selectivo de los receptores de estrógeno (MSRE)	Dato obtenido en la entrevista	Categórico dicotómico	Nominal	Si No

Prevalencia de maculopatía	Maculopatía	Al presentar disminución de la agudeza visual y presencia de escotoma central o paracentral.o presencia de halo parafoveal	Datos obtenidos es evaluación oftalmológica, fundoscopia y campimetría Humphrey 10-2.	Categoría dicotómica	Nominal	Si No
----------------------------	-------------	--	---	----------------------	---------	----------

## **4.6 Recolección de datos**

### **4.6.1 Técnicas:**

Se revisaron los expedientes de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para la obtención de datos, los cuales fueron documentados en el instrumento de medición.

### **4.6.2 Procesos**

- Se presentaron los investigadores a la Unidad de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, para la presentación del tema a la Dra. Mayra Cifuentes. Del mismo modo se presentaron a la Unidad Nacional de Oftalmología con la Dra. Rafaela Salazar con el fin de solicitar autorizaciones y apoyo de especialistas en la evaluación visual.
- Se consultó de manera verbal con el digitador de los registros clínicos, encargado del área de la Consulta Externa del hospital para obtener los datos de los números de expediente de los pacientes que asisten a la clínica de reumatología.
- Se presentó una solicitud de permiso escrita a la Sub Dirección del Hospital General San Juan de Dios, para la revisión de los expedientes clínicos de pacientes atendidos en la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa.
- Se revisaron los 666 expedientes de pacientes que consultaron a la unidad de reumatología, diagnosticados con AR, LES y SS para seleccionar a los que utilizaban hidroxiclороquina.
- Los expedientes se numeran consecutiva y aleatoriamente se eligió la muestra a través de Microsoft Excel 2016®.
- Se revisaron los expedientes que pertenecían a la muestra de pacientes participantes en la investigación, que cumplieron con los criterios de inclusión para la obtención de datos que fueron documentados en el instrumento de medición.
- Se contactó al paciente en la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, con el fin de presentarle el proyecto, concertar una cita y saber si aceptaba participar en la misma, se realizó un recordatorio de la cita vía telefónica un día antes, para que asistiera a la Unidad Nacional de Oftalmología y fuera evaluado en busca de maculopatía.

- Si el paciente citado no asistió a la Unidad Nacional de Oftalmología, se procedía a elegir aleatoriamente a otro paciente ya que se utilizó la técnica de muestreo con reemplazo hasta obtener la participación de los 65 pacientes.
- Se encuestó a pacientes en la Unidad Nacional de Oftalmología, documentando los datos en el instrumento de medición, donde fueron registrados previamente los datos del expediente, con el fin de darle continuación y complementación de la información.
- A cada paciente el día que fue citado a la Unidad Nacional de Oftalmología, al llegar se procedió a evaluar su refracción, en la Clínica tres de dicha institución.
- Posteriormente se realizó la campimetría Humphrey 10-2.
- Se realizó la evaluación oftalmológica por el médico oftalmólogo en la clínica de retina, evaluando agudeza visual.
- Seguido de ello se realizó dilatación pupilar para pasar a la clínica de retina y realizar fundoscopia por médico oftalmólogo.
- Se procedió a brindar el plan educacional al paciente, respecto al resultado obtenido y las recomendaciones proporcionadas por el médico oftalmólogo.
- Se revisaron los resultados del examen oftalmológico, incluyendo la campimetría Humphrey 10-2.
- Se llenó el instrumento de recolección de datos diseñado en este protocolo.
- Se unificaron las bases de datos de los seis investigadores en Microsoft Excel 2016®, que sirvió para la evaluación de los mismos y la realización del análisis estadístico.
- Se realizaron conclusiones y recomendaciones con base a los datos estadísticos citados.

#### **4.6.3 Instrumentos**

El instrumento de recolección de datos, constó de una hoja tamaño carta identificada con los datos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y la Coordinación de Trabajos de Graduación, seguida de un espacio para identificación del investigador, institución y fecha que consultó el expediente clínico. (anexo 7.2)



## **4.7 Procesamiento de datos y análisis de datos**

### **4.7.1 Procesamiento de datos**

- Se realizó una tabla de codificación de variables, utilizando el programa Microsoft Excel® 2016 (tabla 4.3 en anexo 7.6)
- Se procedió a la producción de la base de datos en el programa Microsoft Excel® 2016, con base al instrumento de recolección de datos.
- Se realizó el relleno de la base de datos con los datos recolectados durante la revisión de los expedientes y la entrevista a los pacientes.
- Se llevó a cabo la realización de tablas de agrupación de datos para cada una de las variables evaluadas.

### **4.7.2 Análisis de datos**

- Se utilizó la fórmula de tasa de prevalencia como método de análisis para el cálculo de la prevalencia de maculopatía, asociada al uso de hidroxicloroquina, con el fin de responder al objetivo general de este estudio.
- Para el análisis de las características epidemiológicas, se calculó media y desviación estándar para la edad. Para las variables categóricas se analizaron porcentajes y proporciones.
- Se realizó la elaboración de tablas para el primer y segundo objetivo específico, caracterizándolas epidemiológicamente; para el tercer objetivo se realizó una tabla y gráfica para la presentación de los resultados obtenidos de cada variable; para lo anterior se utilizó el programa Microsoft Word® 2016.
- Se procedió a analizar los resultados obtenidos y a formular la discusión de los mismos.

## **4.8 Alcances y límites de la investigación**

### **4.8.1 Obstáculos**

- Los pacientes diagnosticados con AR, LES Y SS que no acudieron a la cita acordada para la evaluación oftalmológica.

- Horarios rígidos para el ingreso a la obtención de datos, lo cual obstaculizó y prolongó el tiempo de la revisión de los expedientes.
- Expedientes deteriorados a causa de un almacenaje carente de condiciones adecuadas, siendo ilegibles para la obtención de los datos
- Tiempo limitado y expedientes que no contenían toda la información.
- Expedientes que no contenían la información necesaria para contactar al paciente.
- Número limitado de expedientes para su uso por día.
- Disponibilidad de espacio físico para poder trabajar.
- Interrupción de la atención regular brindada en la consulta externa del hospital, debida a la asamblea médica permanente para el resguardo de la integridad física del personal, a causa de los atentados ocurridos en el sistema hospitalario del país. (anexo 7.7)

#### **4.8.2 Alcances**

- Describir la presencia o ausencia de maculopatías asociadas a hidroxiquina en pacientes expuestos al medicamento, usándolo como tratamiento de enfermedades reumatológicas, con base a las guías de monitoreo de la Asociación Americana de Oftalmología y lineamientos utilizados en estudios similares.
- Identificar que dosis acumulada de hidroxiquina, que utilizan los pacientes actualmente y relacionarlos con los factores de bajo y alto riesgo para el desarrollo de maculopatía asociada a su uso.
- Captar a los pacientes que presenten maculopatía asociada al uso de hidroxiquina, brindando así un tratamiento integral entre la evaluación, estadificación y sugerencias de la Unidad Nacional de Oftalmología y el tratamiento por parte de la Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios, quienes indicaron la continuidad u omisión del medicamento.

### **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

#### **4.9.1 Principios éticos generales**

En esta investigación se respetó la autonomía de los pacientes, ya que se trató de recolectar los datos de los expedientes clínicos, contactando a todos los pacientes, de los cuales

se tomó en cuenta a los que deseaban hacerlo, firmando el consentimiento informado donde se estableció que en ningún momento se les condicionaba para su participación.

La beneficencia se ejerció, ya que con los resultados obtenidos se amplía el conocimiento y se da la capacidad de utilizarlo por las distintas instituciones participantes o cualquier otra entidad en búsqueda de una mejor atención al paciente, así mismo se brindó un examen visual de calidad, crea conciencia del uso del medicamento y sus consecuencias puesto que actualmente no existe ningún tratamiento para aquellos pacientes que presentan toxicidad por el uso de hidroxiclороquina a largo plazo, de la misma manera se practicó la no maleficencia mediante la protección de los datos obtenidos, la cual quedó a cargo de los investigadores, quienes no revelaron ningún tipo de información personal, siendo completamente confidencial toda la información con la que se contó. Los participantes no fueron sometidos a ningún tipo de experimento o situación que les provocara daño físico ni psicológico.

En la selección de pacientes no se discrimino por religión, grupo social, raza, preferencia sexual o afinidad. Con lo que se genera información válida para el uso de la ciencia.

Al obtener los resultados de dicho estudio se realizó una retribución de resultados del paciente con afección visual al médico tratante, de esta manera mediante un diagnóstico oportuno se prevendrá la afección visual progresiva.

#### **4.9.2 Consentimiento informado**

Se solicitó a los pacientes que deseaban participar en este estudio, la lectura y firma del consentimiento informado, el cual era un documento impreso en hojas carta, con el emblema de la Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas, donde se detalló el objetivo del estudio y los beneficios que obtendría el paciente. Haciendo constar que participaba de manera voluntaria (anexo 7.3)

## 5. RESULTADOS

A continuación, se detalla el consolidado de los resultados obtenidos, por medio de revisión de expedientes clínicos y la realización de la entrevista, evaluación oftalmológica de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Sjögren de la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, en el período correspondiente de agosto y septiembre de 2017.

Se realizó un análisis univariado, utilizando cuadros simples, así como medidas de tendencia central y porcentajes, estimando la prevalencia de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina, se caracterizaron sociodemográficamente a los pacientes con diagnóstico de enfermedades reumatológicas autoinmunes que acudieron a la Unidad de Reumatología de la consulta externa de dicho hospital.

Se utilizó la siguiente fórmula para estimar la prevalencia de la maculopatía:

$$P = \frac{\text{número de casos existentes en un momento dado}}{n(\text{total de pacientes en un tiempo determinado})} \times 100$$

Donde:

$$P = \frac{8}{65} \times 100 = \mathbf{12.31\%}$$

Las características sociodemográficas de los pacientes que se exponen en la tabla 5.1. representan a los 65 pacientes, con una edad media de  $43.24 \pm 14.53$  años, en su mayoría mujeres (97%). La distribución por etnia de los pacientes estudiados fue: 8% indígena y 92% no indígena, la principal enfermedad reumatológica que presentaron los pacientes fue Artritis Reumatoide (AR) con el 49%, seguida de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con el 46% y por último Síndrome de Sjögren con el 5%.

**Tabla 5.1**  
**Características sociodemográficas de los pacientes con**  
**enfermedades reumatológicas autoinmunes**  
**que utilizan hidroxiclороquina**

Características Sociodemográficas	n=65	
	$\bar{x}$	s
<b>Edad (años)</b>	43.24	14.53
<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Masculino	2	3
Femenino	63	97
<b>Etnia</b>		
Indígena	5	8
No Indígena	60	92
<b>Escolaridad</b>		
Ninguna	5	8
Primaria	24	37
Básica	13	20
Diversificada	18	27
Universitaria	5	8
<b>Procedencia</b>		
Guatemala	34	52
Izabal	4	6
Quetzaltenango	3	5
<b>Residencia</b>		
Guatemala	53	82
Jutiapa	2	3
Sacatepéquez	3	5
<b>Ocupación (OIT Modificado)</b>		
Amas de casa	51	78
Técnicos y profesionales del nivel medio	6	9
Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados	3	5
<b>Diagnóstico</b>		
Artritis Reumatoide	32	49
Lupus Eritematoso Sistémico	30	46
Síndrome de Sjögren	3	5

\*  $\bar{x}$  = media

\* s = desviación estándar.

**Tabla 5.2**

**Los factores de riesgo para el desarrollo de maculopatía en pacientes con uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes**

Factores de riesgo	No maculopatía n=57		Maculopatía n=8	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Dosis diaria de hidroxicloroquina (mg)	378.95	61.92	375	70.71
Dosis acumulada de hidroxicloroquina (g)	502.21	460.46	1126.5	1203.26
Duración del tratamiento (meses)	44.82	39.10	97.62	98.07
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25.20	4.66	26.90	7.23
<b>Uso de Tamoxifeno</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Si	-	-	-	-
No	57	87.69	8	12.31
<b>Antecedente de enfermedad concomitante</b>				
Retinopatía diabética	-	-	1	1.54
Enfermedad retiniana	-	-	-	
Insuficiencia renal	11	16.92	1	1.54

\*  $\bar{x}$ = media

\* s= desviación estándar.

**Tabla 5.3**

**Frecuencia de maculopatías asociadas al uso de hidroxicloroquina en pacientes de bajo y alto riesgo diagnosticados con enfermedades reumatológicas autoinmunes**

Clasificación de riesgo	No maculopatía n=57		Maculopatía n=8		TOTAL
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Alto	37	56.92	6	9.23	43 (66.15)
Bajo	20	30.77	2	3.07	22 (33.85)
<b>TOTAL</b>	57	87.69	8	12.31	65 (100)

**Tabla 5.4**

**Resultado de evaluación oftalmológica (campimetría Humphrey 10-2)  
de pacientes diagnosticados con enfermedades reumatológicas autoinmunes**

Campimetría (campos visuales)	No maculopatía n=57		Maculopatía n=8		TOTAL
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Ninguno	51	78.46	-	-	51 (78.46)
Escotoma Central	-	-	4	6.15	4 (6.15)
Escotoma Paracentral	-	-	4	6.15	4 (6.15)
Escotoma Arciforme	6	9.23	-	-	6 (9.23)
<b>TOTAL</b>	57	87.69	8	12.30	65 (100)

## 6. DISCUSIÓN

La prevalencia de maculopatía por el uso de hidroxiclороquina, en los estudios revisados es muy baja comparada con el actual estudio, ya que a pesar de existir gran cantidad de personas en tratamiento con antipalúdicos el riesgo de aparición de toxicidad ocular es mínimo, incluso tras varios años de uso. Existen series reportadas que estiman la incidencia en el 0,5%, produciéndose un aumento de la prevalencia a partir del quinto al séptimo año de utilización, en el que alcanzaría un 1%. En un estudio realizado en Corea del Sur, la prevalencia fue del 5.6% (nueve de 174 pacientes)<sup>5</sup>. Los autores encontraron una incidencia global de toxicidad cercana al 7,5% entre los pacientes que usaban el fármaco durante más de cinco años.<sup>8</sup>

Cuando la maculopatía está establecida en “ojo de buey”, se pueden realizar estudios complementarios de tipo objetivo como la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), la Autofluorescencia y el Electroretinograma Multifocal (mERG), para completar el diagnóstico. No encontramos evidencia de estudios que reporten datos de la incidencia de dicha maculopatía, ya que los mismos se han enfocado en la detección temprana de cambios del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR), con el fin de disminuir la incidencia; en la actualidad no existe tratamiento médico para la maculopatía, debido a que la presencia de la misma constituye un daño irreversible aún después de omitir el medicamento, sin que esto garantice el que no progrese.

En nuestro estudio, la prevalencia obtenida fue de 12.31% (ocho de 65 pacientes), la cual es alta, en comparación con las series reportadas.<sup>8</sup>

Dicha prevalencia incluyó a pacientes que presentaron disminución de la agudeza visual de dos o más líneas (Cartilla de Snellen), escotomas centrales y paracentrales obtenidos en la campimetría 10-2 de Humphrey, (aunque presentaran agudezas visuales en rangos normales: 20/20 - 20/30) (anexo 11.7) y cambios del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR), manifestados como un halo parafoveal en la fundoscopia (anexo 11.8). Es de hacer notar que estas alteraciones no suelen ser progresivas si se interrumpe la administración del fármaco.<sup>16</sup> por lo que se encuentra en un punto en el que se puede interrumpir el mismo y evitar la progresión de la maculopatía.

Ninguno de los pacientes tenían un estudio previo de campimetría, ocho de los 65 pacientes evaluados presentaron cambios sugestivos de maculopatía, presuntamente asociada



al uso de hidroxicloroquina en la misma, siendo este un factor que pudo haber incidido en la detección temprana de esta patología; ya que la principal prueba para la detección precoz del daño funcional causado por la hidroxicloroquina es la campimetría 10-2 de Humphrey, la cual muestra de manera característica la existencia de escotomas paracentrales y a medida de que la toxicidad continúa, los escotomas aumentan y forman un anillo parafoveal completo.<sup>12</sup>

Entre las características sociodemográficas de estos pacientes, la edad promedio fue de 43.24 años  $\pm$ 14.53, con predominio del sexo femenino en su mayoría de etnia no indígena con escolaridad primaria, seguida por nivel diversificado y en tercer lugar la educación básica. El departamento de procedencia y residencia con mayor afluencia presentada pertenece a Guatemala; la ocupación corresponde a amas de casa, seguido por técnicos y profesionales del nivel medio. La principal enfermedad reumatológica de pacientes incluidos en el estudio corresponde a Artritis Reumatoide, seguida de Lupus Eritematoso Sistémico y en último lugar el Síndrome de Sjögren.

Dentro de los factores de riesgo, los ocho pacientes con maculopatía presentaron una dosis diaria en promedio de 375 mg/día, la cual varía únicamente en 3.95 mg en comparación con los 57 pacientes que no tenían maculopatía, la cual es de 378.95 mg/día. La dosis acumulada fue en promedio 1126.5 gramos, la cual difiere en 624.29 gramos respecto de la media del resto de pacientes que es de 502.21 gramos. Este hallazgo constituye el factor primordial en la clasificación de riesgo para el desarrollo de la maculopatía. La duración del tratamiento en meses fue de 97.62 en comparación con 44.82 meses del resto de pacientes, una diferencia de 52.8 meses respectivamente, lo que puede corresponder con la dosis acumulada del medicamento. Los pacientes participantes presentaban en promedio un índice de masa corporal de 26.90 (kg/m<sup>2</sup>) respecto de la media del total que es de 25.20 (kg/m<sup>2</sup>), clasificados en sobrepeso, también considerado como un factor de alto riesgo para el desarrollo de maculopatía. (tabla 2.2) Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio utilizaba tamoxifeno en el esquema de medicamentos.

Entre los antecedentes de la enfermedad concomitante, dos de los ocho pacientes presentaron, una, insuficiencia renal y otra retinopatía diabética, en comparación con los otros pacientes de los cuales, 11 presentaron insuficiencia renal y el resto ningún antecedente.

Se clasificó a los pacientes en alto y bajo riesgo, en donde se incluyeron con alto riesgo a aquellos pacientes con dosis mayores a 6.5mg/kg de hidroxiquina, más de cinco años de tratamiento, dosis acumulada mayor de 200 gramos, pacientes con sobrepeso u obesidad, presencia de enfermedad renal, enfermedad retiniana y retinopatía diabética preexistente, mayor a 60 años de edad. Y con bajo riesgo a aquellos pacientes con dosis menores a 6.5mg/kg de hidroxiquina, menos de cinco años de tratamiento, dosis acumulada menor de 200 gramos de hidroxiquina, ausencia de enfermedad renal, enfermedad retiniana y retinopatía diabética preexistente y menor de 60 años de edad.<sup>15</sup> Resultando 43 pacientes con alto riesgo, seis de ellos presentaron la patología y 22 pacientes clasificados como bajo riesgo, de los cuales dos pacientes fueron diagnosticados con maculopatía.

En la campimetría 10-2 de Humphrey, el 78.46% (51 pacientes), no presentaron ningún escotoma, el 9.23 % (seis pacientes) presentaron escotomas arciformes o escotoma de Bjerrum en forma de media luna o arqueada, ya que siguen el patrón del haz de fibras nerviosas de la retina, los cuales fueron descartados de ser sospechosos de maculopatía por hidroxiquina y continuarán siendo estudiados por glaucoma, ambliopía o retinopatía diabética.

El 12.31% (ocho pacientes), tenía escotomas centrales, los cuales afectan el punto de fijación y el área circundante y paracentrales, localizados dentro de los 20 grados respetando la fijación, los cuales han sido descritos como lesiones iniciales de la maculopatía y que incluso desaparecen al cesar la medicación con hidroxiquina.

Estos ocho casos diagnosticados con maculopatía son de sexo femenino, de  $45.5 \pm 15.20$  años y están asociados a Lupus Eritematoso Sistémico o Artritis Reumatoide, en tratamiento con hidroxiquina durante  $97.62 \pm 98.07$  meses, con una dosis diaria de  $375 \pm 70.71$  mg/día, dosis acumulada de  $1126.5 \pm 1203.26$  gramos e índice de masa corporal de  $26.90 \pm 7.23$  kg/m<sup>2</sup>. El hallazgo de la maculopatía fue bilateral, es decir en ambos ojos, sin embargo, el grado de afectación no fue de la misma intensidad.

La debilidad en este estudio fue la escasez de pacientes en la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, a consecuencia de la asamblea permanente debido a los sucesos de violencia ocurridos en los hospitales de la red nacional, lo que causó una limitación sustancial en el proceso de selección y recolección de datos, debido a que el estudio se realizó durante ese período de tiempo, dando como consecuencia a una menor

captación de pacientes con patologías de base como lo es Artritis Reumatoide y un aumento en el número de casos que presentaron Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Sjögren.

Así mismo, la falta de una evaluación oftalmológica y una campimetría previa que se le pudiera tomar como basal a los pacientes incluidos, lo que causó una limitación en la interpretación y comparación de los resultados obtenidos.

La fortaleza de este estudio es la vinculación de dos instituciones consideradas como las más importantes para el sistema de salud pública de Guatemala, con ello se evaluaron al total de los pacientes objeto de esta investigación, detectando afecciones oftálmicas en las que se incluyen: ojo seco, cataratas, ambliopías, glaucoma, entre otras; en donde se continuará el seguimiento de las mismas por parte de los pacientes de la institución a costos accesibles.

Además, se evidenciaron pacientes con signos de toxicidad por el uso del medicamento sugestivos de maculopatía, que no contaban con un estudio oftalmológico basal previo, que identificara patologías que pudieran alterar los resultados de la evaluación, por lo que se recomienda realizar una evaluación oftalmológica completa inicial antes de establecer el tratamiento y luego cada cuatro a seis meses; así como el seguimiento hasta un año luego de la suspensión del medicamento para determinar que no hayan aparecido nuevas lesiones o progresado la maculopatía.

## 7. CONCLUSIONES

- 7.1 La prevalencia de maculopatía asociada al uso de hidroxicloroquina en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes de la Unidad de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios durante el período de estudio es de 12.31%.
- 7.2 Las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de AR, LES y SS que utilizan hidroxicloroquina son: edad promedio de 43.24 años, con predominio del sexo femenino y etnia no indígena; se encontró una mayor procedencia y residencia del departamento de Guatemala; de estos pacientes el mayor porcentaje tiene la educación primaria.
- 7.3 Dentro de los factores de riesgo en los 65 participantes del estudio para el desarrollo de maculopatía que utilizan hidroxicloroquina, se encontró que la dosis media diaria es de 378.46 mg y dosis acumulada de 579.04 gramos. El promedio de la duración del tratamiento con hidroxicloroquina es de 51.32 meses; la media de IMC encontrada es de 25.40 kg/m<sup>2</sup> catalogándose como sobrepeso. No se captó ningún paciente utilizando tamoxifeno. Entre los antecedentes concomitantes diagnosticados se identificó que los participantes con insuficiencia renal presentan una mayor proporción respecto a los pacientes que presentan retinopatía diabética; ninguno de ellos presenta enfermedad retiniana.
- 7.4 Se identificó una mayor frecuencia de pacientes catalogados con alto riesgo, según la dosis acumulada de hidroxicloroquina y los factores de riesgo estudiados, con relación a los pacientes con bajo riesgo. Del total de pacientes a estudio, ocho pacientes presentaron maculopatía asociada al uso del medicamento, de sexo femenino, de 45.5 ±15.20 años y están asociados a Lupus Eritematoso Sistémico o Artritis Reumatoide, en tratamiento con hidroxicloroquina durante 97.62 ± 98.07 meses, con una dosis diaria de 375 ± 70.71 mg/día, dosis acumulada de 1126.5 ± 1203.26 gramos e índice de masa corporal de 26.90 ± 7.23 kg/m<sup>2</sup>.



## **8. RECOMENDACIONES**

### **8.1 Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala**

**8.1.1** Fomentar la investigación a nivel nacional de patologías reumatológicas a autoinmunes y su asociación con maculopatías por el uso de hidroxicloroquina, para complementar el conocimiento sobre la prevalencia de estas y de tal manera generar estadísticas nacionales; que brinden información para el desarrollo de práctica médica adecuada y el abordaje temprano de estas patologías.

### **8.2 Hospital General San Juan de Dios, Unidad Nacional de Oftalmología.**

**8.2.1** Promover alianzas estratégicas con otras instituciones con el fin de detectar anomalías visuales en etapa temprana, que sean causadas por el uso de medicamentos en pacientes diagnosticados con enfermedades reumatológicas autoinmunes.

**8.2.2** Implementar guías de manejo, en las que se incluya que antes de instaurar tratamiento con hidroxicloroquina en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes; deberá realizarse un examen oftalmológico completo el cual incluya refracción, agudeza visual, fundoscopia y campimetría en búsqueda de enfermedad concomitante, con el fin de resolverlas y obtener un parámetro visual objetivo e individual del paciente.

**8.2.3** Al médico tratante se le recomienda dar seguimiento a los pacientes que se incluyeron en el estudio y tomar como examen basal el que se realizó en esta investigación, para comparar resultados en búsqueda de cambios sugestivos de toxicidad en el Epitelio Pigmentario de la Retina, causados por el uso de hidroxicloroquina y de ser así reportar los casos positivos con el fin de evaluar el riesgo beneficio del uso del medicamento, así como la readecuación u omisión del mismo.

### **8.3 A los pacientes**

**8.3.1** Ser los primeros y principales responsables de su salud, concientizando sobre la importancia de la evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento con hidroxiclороquina en enfermedades reumatológicas autoinmunes; de esta manera detectar tempranamente alteraciones oftalmológicas y prevenir efectos secundarios de la terapia establecida.

## 9. APORTES

- 9.1. A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, este estudio proporciona una base de datos con la prevalencia de maculopatías en pacientes diagnosticados con Enfermedad Reumatológica Autoinmune, en el tratamiento con hidroxicloroquina. La base de datos puede ser utilizada en un futuro como base para realizar estudios posteriores de seguimiento que respondan a nuevas preguntas de investigación.
- 9.2. Al Hospital General San Juan de Dios y a la Unidad Nacional de Oftalmología a las autoridades respectivas se les entregó un informe escrito con la prevalencia de maculopatías en pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Sjögren en tratamiento con hidroxicloroquina en la Consulta Externa de la Unidad de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, así como con los datos pertinentes recabados durante la investigación como la clasificación de pacientes en alto y bajo riesgo respecto al uso de hidroxicloroquina y resultados de la evaluación oftalmológica realizada.
- 9.3 Esta investigación será presentada en el Congreso Nacional de Medicina Interna del 2018, de la misma manera en una revista científica indexada a nivel internacional.
- 9.4 Es un estudio novedoso que demuestra el impacto, del uso del medicamento Hidroxicloroquina, modificando la salud ocular del paciente con enfermedad reumatológica autoinmune, que por primera vez se realizó en Guatemala.
- 9.5 Los resultados del estudio marcarán un precedente para la creación de guías de manejo de referencia terapéutica para especialistas y sub especialistas en el campo de la reumatología en Guatemala.





## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Helmick C, Felson D, Lawrence R, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh C, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis&Rheumatism*. 2008;58(1):15-25.
2. García García CO. Costo social y económico de la artritis reumatoide. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. [tesis Doctorado en Salud Pública]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2013.
3. Peponis V, Kytтарыs V, Chalkiadakis S, Bonovas S. Ocular side effects of anti-rheumatic medications: what a rheumatologist should know [en línea]. Atenas, Grecia: Athens Eye Hospital, SecondEyeClinic, Athens, Greece; 2011 [citado 18 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2926651/pdf/nihms226240.pdf>.
4. Skorin L, Watson M, McCormick C. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Clin Surg Ophthalmol*. 2008;26(8):264–9.
5. Eo D, Lee MG, Ham D, Kang SW, Lee J, Cha HS, et al. Frequency and clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy in Korean Patients with rheumatologic diseases. *J KoreanMedSd*.2017;(32):522–527.
6. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter out patients practice. *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1482–6.
7. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* [en línea]. 2014 [citado 13 Jun 2017]; 132 (12):1453–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275721%5Cnhttp://archophth.jamanetwork.com/ata/Journals/OPHTH/931802/eoi140082.pdf>

8. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, Le Guern V, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015; (49): 317–26.
9. González C, Rafael R. Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas;2011.
10. Lobera J, Ramírez M, Contreras B. Discapacidad visual, guía didáctica para la inclusión en educación inicial y básica [en línea]. México: Consejo Nacional de Fomento Educativo; 2010 [citado 1 Jul 2017]. Disponible en: [http://www.educacionespecial.sep.gob.mx/2016/pdf/discapacidad/Documentos/Atencion\\_educativa/Visual/1discapacidad\\_visual.pdf](http://www.educacionespecial.sep.gob.mx/2016/pdf/discapacidad/Documentos/Atencion_educativa/Visual/1discapacidad_visual.pdf).
11. YoonYH, Cho KS, Hwang JJ, Lee SJ, Choi JA, Koh JY. Induction of lysosomal dilatation, arrested autophagy, and cell death by chloroquine in cultured ARPE-19 cells. *Retinal Cell Biology* [en línea]. 2010 [citado 23 mayo 2017]; 51(11):6030–7. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2127254#89962114>
12. Rodríguez Ferrer JM, Sáez Moreno JA, Rodríguez Hurtado FJ. Retinopatía por hidroxiclороquina: nuevas evidencias y recomendaciones. *Actualidad Médica (España)* [en línea]. 2014 [citado 11 Jun 2017]; 99(792):85–91. Disponible en: <http://www.actualidadmedica.es/archivo/2014/792/rev01.html>
13. Orozco Gómez LP, Bolde C, Hernández Solazar L. Distrofias del epitelio pigmentario de la retina en patrón año 2009. *Revista del Centro Médico Nacional Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (México)*. 2009; 77(1): 77-83
14. Columbi YE, Hernández O, Hernández Y, Cabal R. Consideraciones actuales sobre la toxicidad retiniana por cloroquina y sus derivados. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2011;24(2):374–82

15. Instituto Mexicano del Seguro Social. Toxicidad ocular por uso de cloroquina o hidroxiclороquina: guía práctica clínica [en línea]. México: IMSS; 2010[citado 12 Jun 2017]. Disponible en: <http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1802>
16. González Peña OI, Mesa Hernández EI, González Díaz RI, Monteagudo Morejón C, Zozaya Aldana BI. Maculopatía por cloroquina. Revista Cubana de Oftalmología [en línea]; 2010 [citado 8 mayo 2017]; 23(2):444–9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
17. Carl Zeiss Meditec Incorporation [en línea] Alemania; [applications.zeiss.com](http://applications.zeiss.com); [201?] [citado 5 May 2017]; Humphrey Matrix 800 Proven early visual field loss detection with connectivity field loss; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: [https://applications.zeiss.com/C1257A290053AE30/0/1AA890B35FF1E555C1257BDD003E6B85/\\$file/Mmatrix800\\_BROCHURE.pdf](https://applications.zeiss.com/C1257A290053AE30/0/1AA890B35FF1E555C1257BDD003E6B85/$file/Mmatrix800_BROCHURE.pdf)
18. Paul Riordan E, Emmett T, Cunningham Oftalmología general Vaughan y Asbury. 18 ed. Londres, Reino Unido: Editorial McGraw Hill; 2012.
19. Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz G. Hidroxiclороquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Revista Médica (Chile). 2016;144(1):232–40.
20. Wallace DJ. The use of quinacrine (Atabrine) in rheumatic diseases: a reexamination. Rheumatology Medicine. 1989;18(4):282–96.
21. Graña Gil J, Cabana Vázquez M, Vázquez González A, Sánchez Meizoso MO. Toxicidad ocular por antimaláricos. Revista Medicina Interna (Madrid). 2002;19(4):189–91.
22. Modi YS, Singh RP. Hydroxychloroquine: A brief review on screening, toxicity, and progression. OSLI Retin. 2016;47(3):207–12.
23. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. Arch Ophthalmol. 2012;130(4):461–9.

24. Sánchez Rodríguez S H, Barajas Vásquez G E, Ramírez Alvarado E D, Moreno García A, Barbosa Cisneros O Y. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. *RevBiomed* [en línea]. 2004 [citado 15 Jun 2017]; 15(3):173–80. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2004/bio043e.pdf>
25. Sánchez Montero D, López Castro J. Lupus eritematoso cutáneo subagudo de adecuada respuesta a hidroxicloroquina. *Revista Médica Costa Rica y Centroamérica* 2013;70(605):129–139.
26. Martín Alcalde E, Cantero Blanco S, Sánchez García FJ, Gómez Castillo JJ. New perspectives in the treatment of rheumatoid arthritis. *FarmHosp* [en línea]. 2003 [citado 20 Jul 2017]; 27(6):360–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974882>
27. Anaya J M. ¿Qué es el Síndrome de Sjögren y por qué es importante? En: Aguilera S, Allende C, Anaya J M, Arboleda L, Borda E, Brito P. Síndrome de Sjögren [en línea]. Medellín, Colombia: Fondo Editorial; 2001. [citado 20 Jul 2017]; p. 2-11. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Juan-Manuel\\_Anaya/publication/276353410\\_Sindrome\\_de\\_Sjogren/links/55576e7d08ae980ca60e1c5c/Sindrome-de-Sjoegren.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Juan-Manuel_Anaya/publication/276353410_Sindrome_de_Sjogren/links/55576e7d08ae980ca60e1c5c/Sindrome-de-Sjoegren.pdf)
28. Guatemala. Hospital General San Juan de Dios. Anteproyecto de presupuesto 2016-2018 [en línea]. Guatemala: HGSJD; 2015. [citado 5 Jul 2017]; Disponible en: [http://www.hospitalsanjuandediosguatemala.com/pages/inicio.php#.Vfnh0\\_I\\_Oko](http://www.hospitalsanjuandediosguatemala.com/pages/inicio.php#.Vfnh0_I_Oko)

## 11. ANEXOS

### 11.1 Instrumento de recolección de datos

No. Boleta: \_\_\_\_\_



Universidad San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas



### Instrumento de Recolección de Datos

Número de Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de consulta del expediente clínico: \_\_\_\_\_

VARIABLE	DATOS RECOLECTADOS		
Sexo	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		
Edad (años)			
Etnia	Indígena <input type="checkbox"/> No Indígena <input type="checkbox"/>		
Procedencia (Departamento de Guatemala)			
Residencia (Departamento de Guatemala)			
Ocupación (OIT modificado)			
Escolaridad	Ninguna <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Básica <input type="checkbox"/> Diversificada <input type="checkbox"/> Universitaria <input type="checkbox"/>		
Diagnóstico	Artritis Reumatoide <input type="checkbox"/> Lupus Eritematoso Sistémico <input type="checkbox"/> Síndrome de Sjögren		
Uso de tamoxifeno	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Dosis diaria de Hidroxicloroquina	_____mg	<b>Dosis acumulada de Hidroxicloroquina</b> _____ gramos	
Tiempo de uso del medicamento	_____ días _____ meses _____ años		
Índice de masa corporal del paciente (IMC)	Peso (Kg) _____	Talla (m) _____	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> _____ Delgadez <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Sobrepeso <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/>
Antecedente de enfermedad concomitante	Retinopatía diabética <input type="checkbox"/> Enfermedad retiniana <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal <input type="checkbox"/>		
Clasificación de Bajo Riesgo o Alto Riesgo	Bajo Riesgo <input type="checkbox"/> Alto Riesgo <input type="checkbox"/> ≤199 g ≥200 g		
Resultado del Examen oftalmológico (Humphrey 10-2)	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Presencia de escotomas: Escotoma Central <input type="checkbox"/> Escotoma Paracentral <input type="checkbox"/> Escotoma arciforme <input type="checkbox"/>		

## 11.2 Consentimiento Informado



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Este documento está diseñado para pacientes que acuden a la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios, con diagnóstico del Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso o Artritis Reumatoidea.**

Somos estudiantes de séptimo año de la Carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala; queremos invitarlo a participar en nuestro estudio que consiste en estimar la frecuencia de maculopatía, es decir una posible afección de sus ojos, asociada al uso de hidroxycloquina en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso o Artritis Reumatoidea.

La importancia de esta investigación abarca varios campos; ya que la maculopatía asociada a uso de hidroxycloquina en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes puede llevar a la disminución de la agudeza visual, siendo sin molestias en las etapas de inicio, siendo el propósito la detección oportuna y temprana. Por lo que, con los datos obtenidos en este estudio se pretende conocer la presencia de alguna afección visual asociada al uso del medicamento, considerando la dosis y el tiempo de uso de hidroxycloquina que usted consume. Al realizar la evaluación oftalmológica no se espera ningún riesgo a su salud, debido a que dicha evaluación proporciona el beneficio de la detección oportuna y tiene alta confiabilidad.

Usted tiene la libertad de decidir participar o no, en nuestra investigación ya que esto no afectara su vida diaria, al momento de iniciar la entrevista puede decidir hacerla o rehusarse, aunque haya autorizado antes.

Su participación en esta investigación NO tiene ningún costo. Al momento que tenga alguna duda o pregunta puede hacerlo libremente.

Estamos realizando esta investigación en pacientes como usted ya que no hay estudios realizados en Guatemala sobre la toxicidad retiniana en el uso de hidroxycloquina, para el tratamiento de enfermedades reumatológicas y además con ello se pretende realizar un diagnóstico oportuno y temprano si existiese alguna anomalía en su visión y recomendarle tanto a su médico tratante la readecuación de la dosis del medicamento o el cambio de este en base al riesgo que usted pueda presentar.

Procedimiento:

Si participa en nuestra investigación, los pasos a seguir son los siguientes:

1. Realizaremos una encuesta que dura 15 minutos aproximadamente.
2. Informaremos sobre lo que es la hidroxycloquina y los beneficios en su cuerpo.
3. Informaremos sobre lo que es una maculopatía y qué efectos tiene en su visión.
4. Realizaremos un estudio Oftalmológico en la Unidad de Oftalmología del Hospital Roosevelt para determinar la presencia de maculopatías asociadas al uso de hidroxycloquina.
5. Al final de la investigación la investigación los datos recabados serán confidenciales y los resultados serán entregados a usted y a su médico tratante.

Debe saber que la encuesta que le realizaremos evaluará la dosis de hidroxycloquina que ha usado durante su tratamiento. Para este estudio se le realizará una evaluación visual en la Unidad Nacional de Oftalmología, situada en la 8 calle Colonia El Progreso zona 11 de la Ciudad de Guatemala, el cual consiste en una evaluación visual con una máquina llamada Humphrey 10-2, que no le causará dolor, en este estudio se le solicitará que se siente en una silla, procediendo a lubricar sus ojos con lágrimas artificiales y colocar un parche en el ojo que no se evaluará en ese momento, se evalúa uno de los ojos en donde con ayuda de la máquina Humphrey se le solicita que presione un botón indicando cuando observe las luces que se le mostraran en una pantalla, posteriormente se procede a evaluar el ojo contralateral. La duración del examen es aproximadamente de 15 a 20 minutos.

Al confirmar ser parte del estudio sus datos o los datos obtenidos de su evaluación serán confidenciales. Si surgen dudas antes o durante la evaluación se resolverán inmediatamente.

He sido invitado a participar en la investigación "Prevalencia de maculopatía por uso de hidroxycloquina en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes y factores de



riesgo conocidos.” Entiendo que se me realizarán preguntas sobre el uso y la dosis de este medicamento, así como una evaluación en la Unidad Nacional de Oftalmología para determinar la presencia de maculopatía. He sido informado(a) que en dicha evaluación oftalmológica no correré riesgo alguno, así también se me informó la duración del estudio y que no tendrá ningún costo. Sé que es posible que haya beneficios para mi persona si resulta mi prueba positiva, como lo es la detección temprana de maculopatía.

Acepto participar en la investigación:

Nombre del participante:

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

He sido testigo de lectura exacta del documento de consentimiento informado al paciente como participante potencial y el/ella ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que ha dado su asentimiento libremente.

Nombre del testigo y huella:

\_\_\_\_\_

Firma del testigo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Código de paciente: \_\_\_\_\_

Datos del investigador:

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Ha sido proporcionado al participante una copia de ese documento de consentimiento informado. VFPM, VDED, RAPP, LOMV, YMFE, AFR, iniciales de los investigadores.

11.3 Hoja de Referencia

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



HOJA DE REFERENCIA



**“PREVALENCIA DE MACULOPATÍA POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA  
EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS  
AUTOINMUNES Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS”**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: M  F  Procedencia: \_\_\_\_\_ Residencia: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: Lupus Eritematoso Sistémico  Artritis Reumatoidea  Síndrome Sjögren

Tratamiento: \_\_\_\_\_ dosis diaria: \_\_\_\_\_ (mg)

Tiempo de uso del medicamento: \_\_\_\_\_ uso de Tamoxifeno: Si  No

Antecedente de enfermedad concomitante:

Retinopatía diabética  Enfermedad retiniana  Insuficiencia renal

Peso: \_\_\_\_\_ kg Talla: \_\_\_\_\_ cms IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Observaciones:

---

---

---

## 11.4 Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones

<b>Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (OIT) modificada.</b>
1. Directores y gerentes.
2. Profesionales científicos e intelectuales.
3. Técnicos y profesionales de nivel medio.
4. Personal de apoyo administrativos.
5. Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados.
6. Agricultores y trabajadores calificados.
7. Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y de otros oficios.
8. Operadores de instalaciones de máquinas y ensambladores.
9. Ocupaciones elementales.
10. Ama de casa.
11. Jubilados.

## 11.5 Codificación de variables

**Tabla 4.3**  
Codificación de variables

Características Sociodemográficas					
Variable	Código				
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	2			
Etnia	Indígena	1			
	No Indígena	2			
Procedencia	Departamentos de Guatemala	Alta Verapaz	1	Jalapa	12
		Baja Verapaz	2	Jutiapa	13
		Chimaltenango	3	Quetzaltenango	14
		Chiquimula	4	Retalhuleu	15
		Petén	5	Sacatepéquez	16
		El Progreso	6	San Marcos	17
		Quiché	7	Santa Rosa	18
		Escuintla	8	Sololá	19
		Guatemala	9	Suchitepéquez	20
		Huehuetenango	10	Totonicapán	21
		Izabal	11	Zacapa	22
Residencia	Departamentos de Guatemala	Alta Verapaz	1	Jalapa	12
		Baja Verapaz	2	Jutiapa	13
		Chimaltenango	3	Quetzaltenango	14
		Chiquimula	4	Retalhuleu	15
		Petén	5	Sacatepéquez	16
		El Progreso	6	San Marcos	17
		Quiché	7	Santa Rosa	18
		Escuintla	8	Sololá	19
		Guatemala	9	Suchitepéquez	20
		Huehuetenango	10	Totonicapán	21
		Izabal	11	Zacapa	22
Ocupación	Clasificación Internacional Uniforme de	Directores y gerentes	1		
		Profesionales científicos e intelectuales	2		

	Ocupaciones (OIT) modificada	Técnicos y profesionales de nivel medio	3		
		Personal de apoyo administrativos	4		
		Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados	5		
		Agricultores y trabajadores	6		
		Oficiales, operarios y artesanos	7		
		Operadores de instalaciones de máquinas y ensambladores	8		
		Ocupaciones elementales	9		
		Amas de casa	10		
		Jubilados	11		
Escolaridad	Ninguna	0			
	Primaria	1			
	Básica	2			
	Diversificada	3			
	Universitaria	4			
Diagnóstico	Enfermedad Reumatológica	Artritis Reumatoide	1		
		Lupus Eritematoso Sistémico	2		
		Síndrome Sjögren	3		
<b>Factores de Riesgo</b>					
<b>Variable</b>	<b>Código</b>				
Uso de Tamoxifeno	Si	1			
	No	2			
Índice de Masa Corporal	Clasificación	Delgadez	1		
		Sobrepeso	2		
		Normal	3		
		Obesidad	4		

Antecedente de Enfermedad Concomitante	Retinopatía diabética		1		
	Enfermedad retiniana		2		
	Insuficiencia Renal		3		
<b>Frecuencia de Riesgo</b>					
<b>Variable</b>	<b>Código</b>				
Bajo Riesgo	si		0		
Alto riesgo	si		1		
<b>Resultado Examen Oftalmológico</b>					
<b>Variable</b>	<b>Código</b>				
Normal	si		1		
Anormal	Tipo de Escotoma	Central		1	
		Paracentral		1	
		Arciforme		1	

## 11.6 Comunicado Oficial de cierre de atención en Consulta Externa.



### Comunicado No. 19-2017

#### MEDIDAS DE SEGURIDAD EN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

En cumplimiento y observancia de la Ley, derivado del momento coyuntural actual, el Hospital General San Juan de Dios se declara en **ALERTA AMARILLA** a partir de la presente fecha y hasta nueva orden.

Por lo que, se tomarán las siguientes medidas de seguridad para el resguardo de los pacientes, médicos, personal y población en general.

- Se atenderán **EMERGENCIAS** con pre-clasificación.
- Se suspende la Consulta Externa, excepto aquellos pacientes con padecimientos renales y oncológicos que requieran atención inmediata. Las citas de los diferentes servicios serán reprogramadas.
- Se suspende la visita a pacientes hasta nuevo aviso.
- Los familiares de los pacientes que tienen pase especial pueden ingresar en los horarios establecidos (Observación de emergencia e Intensivos únicamente).
- Se le recuerda a la población en general que pueden ser atendidos en los diferentes **CENTROS DE SALUD** del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, cercanos a su residencia.

**¡Por un Hospital limpio y ordenado!**

### 11.7 Caracterización de pacientes sugestivos de maculopatía asociada a hidroxiclороquina.

No.	Número de expediente	Sexo	Edad	Etnia	Residencia	Ocupación*	Escolaridad	Diagnostico**	Uso de tamoxifeno	Dosis diaria de hidroxiclороquina (miligramos)	Dosis acumulada de hidroxiclороquina (gramos)	tiempo de uso de hidroxiclороquina (meses)	índice de masa corporal IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Clasificación de IMC	Antecedente enfermedad diagnosticada	Clasificación alto y bajo riesgo según dosis acumulada de hidroxiclороquina	Resultado examen oftalmológica: Tipo de maculopatía.	Agudeza Visual
1	1	F	52	No indígena	Guatemala	AC	Primaria	AR	No	400	720	60	21.85	Normal	-	Alto riesgo	Escotoma central	20/50
2	2	F	65	No indígena	Guatemala	TSVE CM	Básica	LES	No	400	36	3	30.22	Obesidad	-	Alto riesgo	Escotoma paracentral	20/25
3	16	F	35	No indígena	Guatemala	AC	Primaria	AR	No	400	72	6	28.23	Sobrepeso	-	Bajo riesgo	Escotoma paracentral	20/30
4	17	F	18	No indígena	Guatemala	OE	Básica	LES	No	400	192	16	18.68	Normal	-	Bajo riesgo	Escotoma central	20/20
5	20	F	48	No indígena	Guatemala	AC	Básica	LES	No	400	2880	240	35.11	Obesidad	Insuficiencia Renal	Alto riesgo	Escotoma paracentral	20/50
6	31	F	53	No indígena	Guatemala	AC	Diversificado	AR	No	200	360	60	20.24	Normal	Retinopatía diabética	Alto riesgo	Escotoma central	20/20
7	48	F	58	No indígena	Guatemala	AC	Básica	LES	No	400	2304	192	22.62	Normal	-	Alto riesgo	Escotoma central	20/70
8	54	F	35	No indígena	Guatemala	TPNM	Universitaria	LES	No	400	2448	204	38.32	Obesidad	-	Alto riesgo	Escotoma paracentral	20/51

\*AC: Ama de casa, TSVECM: Trabajadores de los Servicios y Vendedores de Comercios y Mercados, OE: Ocupaciones Elementales, TPNM: Técnicos y Profesionales de Nivel Medio.

\*\*AR: Artritis Reumatoide, LES: Lupus Eritematoso Sistémico.



## 11.8 Resultado completo de la evaluación oftalmológica, paciente 1



### PREVALENCIA DE MACULOPATÍA POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS



### RESULTADO DE LA EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA

- **AGUDEZA VISUAL:**

AGUDEZA VISUAL CORREGIDA (Cartilla de Snellen)

Ojo derecho (OD)	20/70
Ojo izquierdo (OI)	20/30

\*OD: Visión moderadamente baja. \*OI: Visión cercana a lo normal.

- **FUNDOSCOPIA:**

Cambios de epitelio pigmentario de la retina (EPR). Macula Oval. Halo parafoveal.

- **RESULTADO DE CAMPO VISUAL:**

**HUMPHREY 10-2 (Carl Zeiss Meditec ®) prueba de umbral central.**

	OD	OI
<b>OBJETIVOS DE FIJACIÓN</b>	central	Central
<b>PÉRDIDAS DE FIJACIÓN</b>	1/13	1/13
<b>ESTÍMULO</b>	III, blanco	III, blanco
<b>FONDO</b>	31.5 ASB	31.5 ASB
<b>DIÁMETRO DE PÚPILA</b>	-	-

Ojo derecho: campo visual de 10 grados, que corresponde a la macula, anormal con presencia de escotoma central y paracentral en cuadrante superior e inferior y cuadrante superior izquierdo. Y escotoma central en cuadrante inferior izquierdo. Desviación de más de 10 puntos centrales y disminución de la sensibilidad central.

Ojo izquierdo: campo visual anormal en cuadrante inferior derecho, con disminución de la sensibilidad central en más de diez puntos.

- **DIAGNÓSTICO:**

1. Maculopatía tóxica
2. Blefaritis.

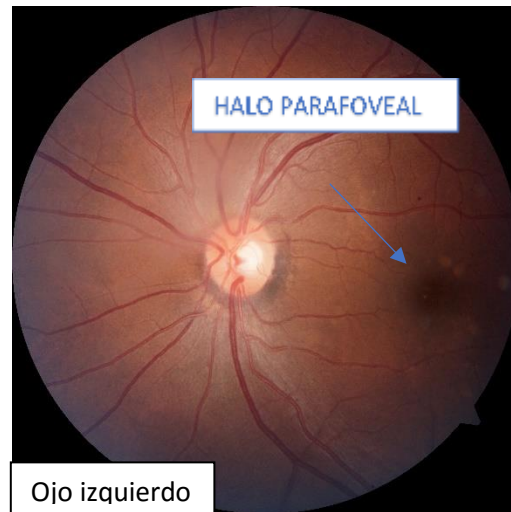
- **RECOMENDACIONES:**

1. Suspender el tratamiento con hidroxicloroquina.
2. Realizar campo visual 10-2 en cuatro semanas y tomografía de coherencia óptica (OCT). Reconsultar con médico oftalmólogo al tener resultados.
3. Realizar evaluación oftalmológica continua (al menos cada seis meses).

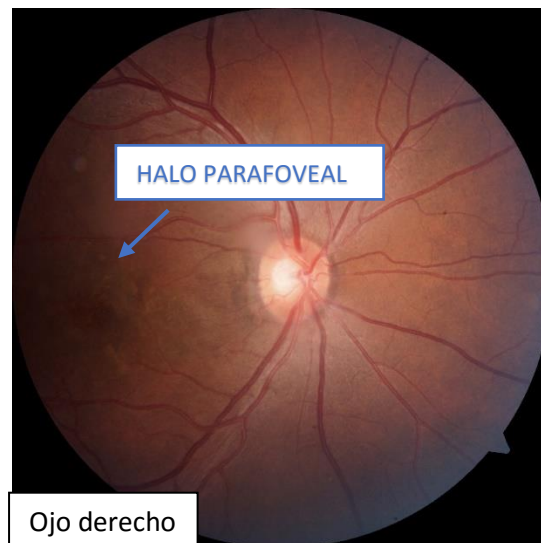




### 11.10 Maculopatía establecida por Campimetría, paciente 1.



Fuente: Paciente incluida en el estudio de sexo femenino de 52 años de edad, no indígena, originaria y residente de Guatemala, con Diagnóstico de Artritis Reumatoide con uso de hidroxyclorequina por 60 meses con dosis diaria del medicamento de 400 mg y dosis acumulada de 720 gramos, peso de 47.22 Kg, talla 1.47 Mts, IMC 21.85 Kg/M<sup>2</sup>, quien presenta peso normal. Sin antecedentes de retinopatía diabética, enfermedad retiniana o insuficiencia renal. Clasificada como alto riesgo. Hallazgo daño moderado con cambio en fondo de ojo y pérdida del Epitelio Pigmentario de Retina (EPR), Humphrey 10-2 con presencia de escotoma central bilateral. *El paciente autoriza el uso de resultados para su publicación*



Fuente: Paciente incluida en el estudio de sexo femenino de 52 años de edad, no indígena, originaria y residente de Guatemala, con Diagnóstico de Artritis Reumatoide con uso de hidroxyclorequina por 60 meses con dosis diaria del medicamento de 400 mg y dosis acumulada de 720 gramos, peso de 47.22 Kg, talla 1.47 Mts, IMC 21.85 Kg/M<sup>2</sup>, quien presenta peso normal. Sin antecedentes de retinopatía diabética, enfermedad retiniana o insuficiencia renal. Clasificada como alto riesgo. Hallazgo daño moderado con cambio en fondo de ojo y pérdida del Epitelio Pigmentario de Retina (EPR), Humphrey 10-2 con presencia de escotoma central bilateral. *El paciente autoriza el uso de resultados para su publicación*

## 11.11 Resultado completo de la evaluación oftalmológica, paciente 2



### PREVALENCIA DE MACULOPATÍA POR EL USO DE HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS



### RESULTADO DE LA EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA

- **AGUDEZA VISUAL:**

AGUDEZA VISUAL CORREGIDA (Cartilla de Snellen)

Ojo Derecho (OD)	20/25.
Ojo Izquierdo (OI)	20/25.

\*OD: Normal. \*OI: Normal.

- **FUNDOSCOPIA:**

Cambios en epitelio pigmentario de la retina (EPR) en OI. Macula Oval. Halo parafoveal.

- **RESULTADO DE CAMPO VISUAL:**

**HUMPHREY 10-2 (Carl Zeiss Meditec®) prueba de umbral central.**

	OD	OI
<b>OBJETIVOS DE FIJACIÓN</b>	central	Central
<b>PÉRDIDAS DE FIJACIÓN</b>	1/13	1/13
<b>ESTÍMULO</b>	III, blanco	III, blanco
<b>FONDO</b>	31.5 ASB	31.5 ASB
<b>DIÁMETRO DE PÚPILA</b>	-	-

Ojo derecho: campo visual de 10 grados, que corresponde a la macula, anormal con presencia de escotomas relativos paracentrales.

Ojo izquierdo: campo visual de 10 grados, que corresponde a al macula, anormal con presencia de escotomas relativos paracentrales y centrales.

- **DIAGNÓSTICO:**

1. Desprendimiento vítreo posterior.
2. Maculopatía tóxica.

- **RECOMENDACIONES:**

1. Suspender tratamiento con hidroxicloroquina por toxicidad.
2. Realizar OCT y Campimetria en cuatro semanas.
3. Consultar con resultados a retina.
4. Realizar evaluación oftalmológica periódicamente.

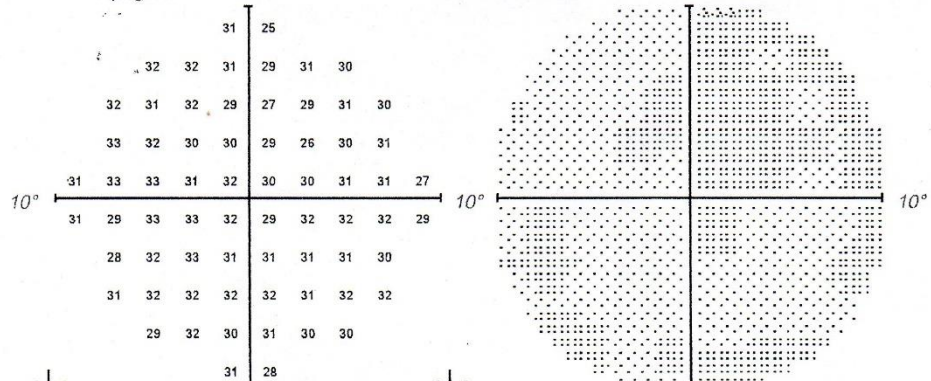
# 11.12 Resultado de campo visual Humphrey 10-2, paciente 2.

Paciente: XXXXXXXXXX  
 FDN: 11-nov-1951  
 Sexo: Femenino  
 ID: 17081281



**OD** Análisis de campo único Central 10-2 Prueba de umbral

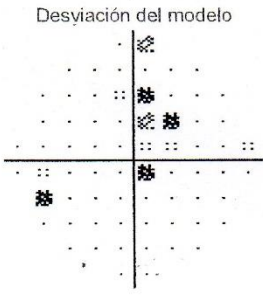
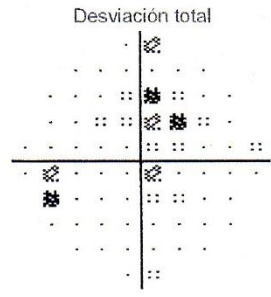
Monitor de fijación:	Mirada/Mancha ciega	Estímulo:	III, Blanco	Fecha:	23-ago-2017
Objetivo de fijación:	Central	Fondo:	31,5 asb	Hora:	7:38
Pérdidas de fijación:	0/11	Estrategia:	SITA-Fast	Edad:	65
Errores falsos pos.:	0%	Diámetro de pupila:	4,9 mm *		
Errores falsos neg.:	0%	Agudeza visual:			
Duración:	04:09	Rx:	+3,25 DS		
Foveal:	Apagado				



	0	-6							
	1	0	0	-2	0	-1			
	0	-1	0	-3	-5	-3	-1	-1	
	0	0	-3	-3	-4	-7	-3	-1	
	-1	0	0	-2	-2	-3	-3	-2	-4
	-1	-3	0	-1	-1	-5	-1	-1	-3
	-5	-1	0	-2	-3	-3	-2	-2	
	-1	0	-1	-1	-1	-2	0	0	
	-3	0	-2	-1	-2	-3			
	-1	-4							

	0	-6							
	1	1	0	-2	0	0			
	1	-1	0	-3	-5	-3	-1	-1	
	1	0	-3	-3	-4	-7	-2	-1	
	-1	0	0	-2	-2	-3	-2	-1	-4
	-1	-3	0	0	-1	-5	-1	0	-3
	-4	-1	0	-2	-3	-2	-1	-2	
	-1	0	-1	0	-1	-1	0	0	
	-3	0	-1	0	-2	-2			
	0	-3							

DM: -1,72 dB P < 10%  
 PSD: 1,60 dB P < 5%



:: P < 5%  
 • P < 2%  
 \* P < 1%



Comentarios *El paciente autoriza el uso de resultados para su publicación.*



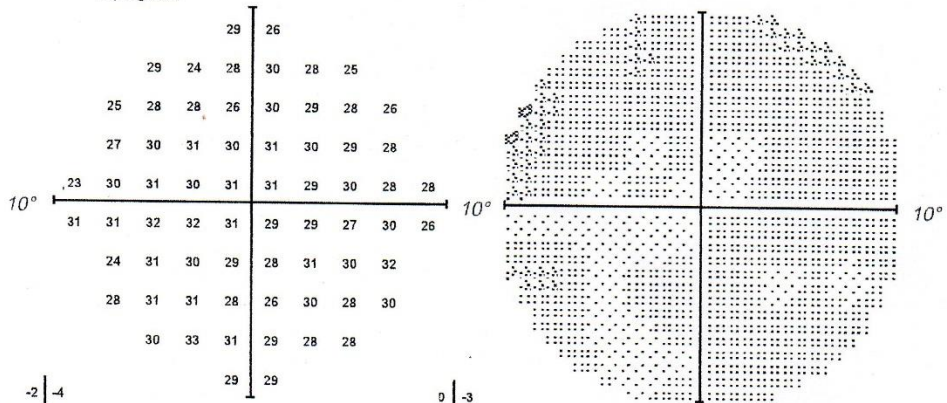
© ZEISS Meditec - Copyright 2014. Todos los derechos reservados.

Paciente: XXXXXXXXXX  
 FDN: 11-nov-1951  
 Sexo: Femenino  
 ID: 17081281



**OS Análisis de campo único Central 10-2 Prueba de umbral**

Monitor de fijación:	Mirada/Mancha ciega	Estímulo:	III, Blanco	Fecha:	23-ago-2017
Objetivo de fijación:	Central	Fondo:	31,5 asb	Hora:	7:49
Pérdidas de fijación:	2/12	Estrategia:	SITA-Fast	Edad:	65
Errores falsos pos.:	7%	Diámetro de pupila:	5,1 mm *		
Errores falsos neg.:	8%	Agudeza visual:			
Duración:	04:41	Rx:	+3,25 DS		
Fovéal:	Apagado				

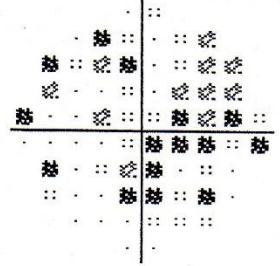


-2	-4								
-1	-7	-3	-2	-3	-6				
-6	-4	-4	-7	-2	-3	-4	-5		
-4	-2	-2	-3	-2	-3	-3	-4		
-8	-2	-2	-4	-3	-3	-4	-3	-5	-4
-1	-2	-1	-2	-3	-5	-4	-6	-3	-6
-9	-2	-3	-5	-6	-2	-3	-1		
-4	-2	-2	-5	-7	-3	-5	-2		
-2	1	-1	-3	-4	-4				
-2	-3								

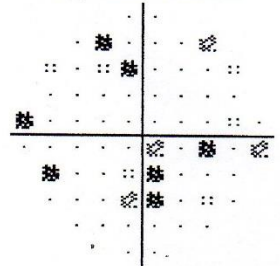
0	-3								
0	-5	-1	0	-2	-5				
-5	-2	-3	-5	0	-1	-2	-4		
-3	0	-1	-1	0	-2	-2	-2		
-7	-1	0	-2	-1	-1	-3	-2	-3	-2
1	0	0	0	-1	-4	-3	-5	-1	-5
-7	-1	-2	-3	-4	0	-1	1		
-2	0	0	-3	-5	-1	-3	-1		
-1	2	0	-1	-2	-2				
-1	-1								

DM: -3.39 dB P < 1%  
 PSD: 1.83 dB P < 1%

Desviación total



Desviación del modelo



:: P < 5%  
 ✖ P < 2%  
 \* P < 1%

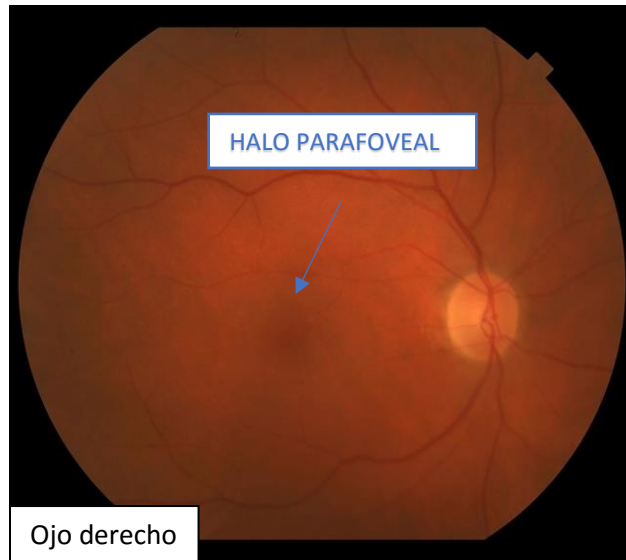


Comentarios *El paciente autoriza el uso de resultados para su publicación.*

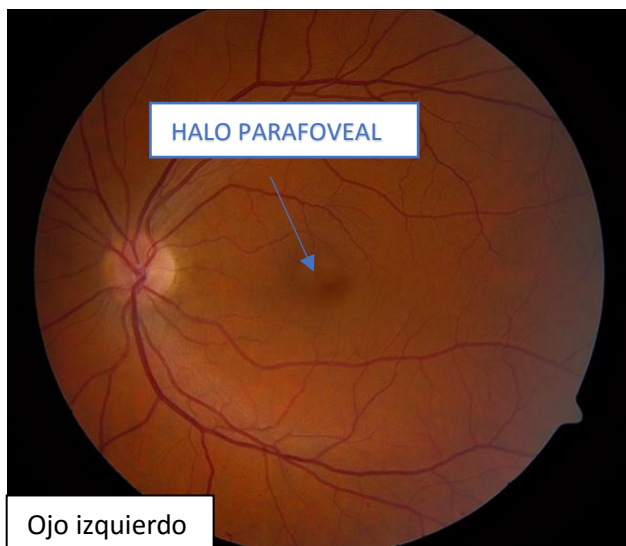


Carl Zeiss Meditec - Copyright 2014. Todos los derechos reservados.

### 11.13 Maculopatía establecida por Campimetría, paciente 2.



Fuente: Paciente incluida en el estudio de sexo femenino de 65 años de edad, no indígena, originaria de Izabal y residente de Guatemala, con Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con uso de hidroxiclороquina por 3 meses con dosis diaria del medicamento de 400 mg y dosis acumulada de 36 gramos, peso de 68.00 Kg, talla 1.50 Mts, IMC 30.22 Kg/M<sup>2</sup>, quien presenta obesidad. Sin antecedentes de retinopatía diabética, enfermedad retiniana o insuficiencia renal. Clasificada como alto riesgo. Hallazgo cambios de Epitelio Pigmentario de Retina (EPR), Humphrey 10-2 con presencia de escotoma paracentral bilateral. *El paciente autoriza el uso de resultados para su publicación.*



Fuente: Paciente incluida en el estudio de sexo femenino de 65 años de edad, no indígena, originaria de Izabal y residente de Guatemala, con Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con uso de hidroxiclороquina por 3 meses con dosis diaria del medicamento de 400 mg y dosis acumulada de 36 gramos, peso de 68.00 Kg, talla 1.50 Mts, IMC 30.22 Kg/M<sup>2</sup>, quien presenta obesidad. Sin antecedentes de retinopatía diabética, enfermedad retiniana o insuficiencia renal. Clasificada como alto riesgo. Hallazgo cambios de Epitelio Pigmentario de Retina (EPR), Humphrey 10-2 con presencia de escotoma paracentral bilateral. *El paciente autoriza el uso de resultados para su publicación.*