



**Universidad Abierta
Interamericana**

TRABAJO FINAL DE CARRERA

Título

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES DE MACULOPATÍA/RETINOPATÍA CON TRATAMIENTO CRÓNICO CON HIDROXICLOROQUINA

Apellido y Nombre del Alumno: Lama Cortez Francisco Javier

Apellido y Nombre del Tutor: Dr. Marcelo Adrián Estrin

Resumen

Introducción

El presente trabajo final de carrera, tiene como objetivo analizar los factores de riesgo en pacientes de maculopatía/retinopatía crónica con tratamiento con hidroxicloroquina. Este tipo de fármaco es utilizado con regularidad en varios países para el control de enfermedades autoinmunes. En Argentina suelen ser muy administrados por su costo accesible. No obstante, a nivel oftalmológico se produce acúmulo de los metabolitos de estos medicamentos que provoca un daño visual que puede llegar a ser irreversible. Por esta razón es importante una evaluación oftalmológica y un seguimiento adecuado de estos pacientes. A través de un caso clínico se ejemplificaron los hallazgos oftalmológicos, característicos, así como los factores de riesgo de la toxicidad retiniana y finalmente se discuten los lineamientos actuales para el diagnóstico y seguimiento en pacientes que utilizan estos medicamentos.

Objetivos:

El objetivo del presente trabajo es analizar los factores de riesgo en pacientes de maculopatía/retinopatía crónica con tratamiento con hidroxiclороquina.

Materiales y métodos:

Se trata, en primer lugar, de una revisión de la literatura, en los motores de búsqueda de publicaciones de investigaciones vinculadas al tema y se realiza una matriz de contenido que incorpore toda la información recogida. En segundo lugar, se realiza un estudio de campo con pacientes diagnosticados con maculopatía/retinopatía por el uso de la hidroxiclороquina. Los resultados se analizan y reflejan en tablas o matrices de contenido.

Palabras clave: factores de riesgo, maculopatía, retinopatía, hidroxiclороquina, enfermedades autoinmunes.

ÍNDICE

INTRODUCCION	4
MARCO TEÓRICO	4
Justificación	6
Fundamentación teórica	7
Desarrollo de la percepción visual	9
Toxicidad retiniana por hidroxiclороquina	10
Maculopatía asociada al uso de hidroxiclороquina	12
Factores de riesgo	14
Clasificación de Maculopatías	16
Detección temprana de la retinopatía por hidroxiclороquina	17
Manifestaciones clínicas	18
Preguntas de investigación	20
Objetivos	20
Hipótesis	21
METODOLOGÍA	21
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	40
ANEXO	42
	45

INTRODUCCION

Marco teórico

Nuestro estudio está dedicado a investigar la influencia de la cloroquina e hidroxiclороquina en el ojo. Según Garza y otros (2016), los medicamentos antipalúdicos, cloroquina e hidroxiclороquina, son fármacos altamente reconocidos y usados a partir de su implementación en 1943 y 1955 respectivamente. Su uso frecuente está dirigido a modificar las enfermedades autoinmunes reumáticas, entre ellas, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Este tipo de fármacos es usado con mayor frecuencia, en países menos desarrollados, motivado a lo accesible y seguro en comparación con otros utilizados como segunda opción cuando el medicamento original es ineficaz, o al combinarlo con otros fármacos.

El factor más relevante que motivó la suspensión de los fármacos antipalúdicos fue el efecto adverso vinculado con su administración prolongada. Hasta los momentos, hay evidencias de padecimientos gastrointestinales (anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, pirosis, náuseas y vómitos) (10-20%) y cutáneos (alopecia, cambios en la pigmentación, sequedad, prurito, exantema: exfoliativo, maculopapular, urticarial, liquenoide) (10%) por lo general no son graves y se pueden revertir (Garza y otros, 2016).

Los autores afirman que el daño tóxico de la retina es el efecto secundario más grave de estos fármacos debido al riesgo de pérdida irreversible de la visión. Además de la toxicidad retiniana, los antipalúdicos pueden presentarse con otras manifestaciones de toxicidad ocular, como queratosis por torsión, cataratas subcapsulares, retinopatía y atrofia visual, respectivamente, y parálisis de los músculos extraoculares. A pesar que, se han mencionado efectos tóxicos retinianos, posteriores al inicio del tratamiento, generalmente, el riesgo se incrementa con el tiempo de su administración, se calcula aproximadamente en el 1%, después de 5 a 7 años del uso de cloroquina (Garza y otros, 2016).

El depósito de los fármacos antipalúdicos a nivel retiniano es una patología descubierta desde varias décadas; la explicación original de la toxicidad por cloroquina se remonta desde 1959, al tiempo que la toxicidad por hidroxiclороquina se explicó en 1967. La composición exacta de la toxicidad retiniana por los antipalúdicos, no está esclarecido del todo, motivado a que la cloroquina es un elemento lisosomotrópico, (que se almacena en la parte interna de los

lisosomas, aumentando el pH intralisosomal y produciendo un edema osmótico y la secreción de hidrolasas lisosomales), experimentos con animales inducen que el efecto en la función lisosomal genera un depósito de lipofuscina, la cual es tóxica para los fotorreceptores y las células del epitelio pigmentado de la retina (EPR) (Garza y otros, 2016).

Esto provoca una degeneración de la retina similar a la descrita en la degeneración macular relacionada a la edad o algunas distrofias retinianas asociadas a mutación del gen ABCA4. Varias modificaciones observadas a través de microscopio electrónico fueron: la existencia de agentes citoplasmáticos membranosos en las células ganglionares, amácrinas, horizontales y bipolares, así como, acumulación de gránulos autófalos en los fotorreceptores, principalmente en los conos, con un efecto adverso posterior de los fotorreceptores y el epitelio pigmentado de la retina.

Los autores exponen que en estudios in vivo con tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography, OCT*) en pacientes que utilizan hidroxiclороquina sugieren que -en oposición de aquellos que utilizan la cloroquina- en estos pacientes existe una afectación primaria de los fotorreceptores de su unión a la melanina del epitelio pigmentario retinal lo que extendería los efectos tóxicos del medicamento. Lo que induce que el grosor de la capa de células ganglionares se conserva sin alteraciones durante toda su administración, incluyendo los casos que experimentan toxicidad retiniana.

En Argentina, hasta antes de la pandemia, no se observaban beneficios en el uso de la cloroquina, más bien, la evidencia mostraba efectos adversos en tratamientos prolongados, su administración sola o combinada, causaba incertidumbre sobre su calidad y efectividad, incluso estudios evidencian presencia de eventos adversos combinados 2,86 veces (Intervalo de confianza [IC] del 95% 1,51 a 5,45), a pesar de esto, actualmente se ha venido administrando como parte del tratamiento para el covid-19 (Ciapponi, 2020).

Por todo lo anterior se presenta este estudio que tiene como objetivo analizar los factores de riesgo en pacientes de maculopatía/retinopatía crónica con tratamiento con hidroxiclороquina, para ello, se realiza una revisión de diversos artículos científicos e investigaciones recientes, a fin de realizar comparaciones y desarrollar conclusiones pertinentes,

a su vez, se realiza un estudio de campo en la Clínica de los Ojos San Luis, ubicada en Chacabuco, San Luis capital.

Justificación

El sulfato de hidroxiclороquina se usa ampliamente para el tratamiento a largo plazo de enfermedades autoinmunes, sin embargo, este puede causar retinopatía tóxica irreversible. Las estimaciones previas del riesgo eran bajas, pero se basaban en gran medida en usuarios a corto plazo o toxicidad retiniana grave (maculopatía en ojo de buey). El riesgo puede ser mucho mayor porque la retinopatía se puede detectar antes cuando se utilizan técnicas de detección más sensibles.

Diversos estudios sugieren que la retinopatía por hidroxiclороquina es más común de lo que se creía anteriormente, especialmente en dosis altas y uso prolongado. Si bien no se identifica una dosis completamente segura a partir de este estudio, el consumo diario de 5,0 mg/kg de peso corporal real o menos se asocia con un riesgo bajo hasta por 10 años. El conocimiento de estos datos y factores de riesgo debería ayudar a los médicos a recetar hidroxiclороquina de una manera que minimice la probabilidad de pérdida de la visión.

Por lo antes descrito, este estudio se enfoca en el análisis de los factores de riesgo de la administración de la hidroxiclороquina, en pacientes con enfermedades autoinmunes, para ello se realiza una investigación de tipo cuantitativa, con diseño de campo, en pacientes de la clínica de los Ojos San Luis, ubicada en Chacabuco, San Luis capital, de igual forma, se pretende conocer las características específicas de la sintomatología de cada paciente, efectos similares y diferentes, con el propósito de crear una matriz diferencial de los elementos resultantes de la investigación.

Por otro lado, la relevancia de la realización de esta investigación, se dirige al aporte teórico, metodológico y científico que significa para otros estudios similares, así como para especialistas interesados en el tema. Los resultados, conclusiones y recomendaciones será de beneficio para la institución y los pacientes objeto de estudio, con la intención de profundizar en la problemática y realizar estimaciones proyectivas en búsqueda de soluciones.

Fundamentación teórica

A pesar que la patogénesis de la toxicidad de la HCQ no ha sido claramente identificada, sus consecuencias contrarias han sido explicadas por varios años, incorporando la toxicidad retiniana, la cual puede conducir al deterioro progresivo y definitivo de la vista, aunque se haya suspendido el tratamiento. Asimismo, el deterioro retiniano, la HCQ ha sido vinculado con diferentes efectos tóxicos a nivel ocular, incluyendo queratopatía, disfunción de cuerpos ciliares y opacidades de medios transparentes. Dentro de los signos iniciales de toxicidad ocular por HCQ presentados, están los depósitos corneales (verticillata), que contemplan las sales de antimaláricos, específicamente en el epitelio corneano, el patrón suele distinguirse desde opacidades puntiformes difusas a agregados de líneas radiales y giratorias que confluyen en una zona por debajo del centro de la córnea (Ojeda y Miers, 2019).

Ciertos pacientes pueden desarrollar líneas pigmentadas en forma de opacidades aisladas y circunscriptas. A nivel clínico, estos pacientes refieren la presencia de halos alrededor de fuentes luminosas y fotofobia. Tales molestias se han descrito con mayor regularidad con CQ que con HCQ, es posible que se presenten a las 2-3 semanas del inicio con el medicamento antimalárico, no obstante, son totalmente reversibles con la abstención de la medicación. Las complicaciones del cuerpo ciliar, disfunción de músculos oculares, cataratas y otros trastornos que pueden presentarse con pacientes que usan CQ aparecen muy escasamente con HCQ (Ojeda y Miers, 2019).

La toxicidad retiniana en una fase premaculopática, generalmente asintomática, se presentan cambios pigmentarios maculares leves, sin pérdida de la agudeza visual o defectos en el campo visual; posteriormente se presenta la verdadera retinopatía, donde se desarrolla un escotoma en el campo visual central o paracentral persistente tras un tratamiento de más de 9 meses de duración (Ojeda y Miers, 2019).

Los elementos de amenaza que incrementan el riesgo de retinopatía por HCQ incluyen: una dosis diaria mayor a 400 mg o más de 6,5 mg/kg en individuos con baja estatura; una dosis acumulada >1000 g; tratamiento por más de 5 años; disfunción hepática o renal; obesidad; edad mayor a 60 años y una enfermedad retiniana o maculopatía pre-existentes. La HCQ es un

fármaco melanotrópico, que se deposita en tejidos con alto contenido en melanina como la piel, cuerpos ciliares y epitelio pigmentario de la retina (EPR). Se ha postulado que la menor toxicidad de la HCQ comparada con la CQ es debida a la habilidad limitante del grupo hidroxilo de la HCQ de cruzar la barrera sangre-retina (Ojeda y Miers, 2019).

Si bien el mecanismo exacto de la toxicidad retiniana de la HCQ no está bien establecido, estudios en primates sugieren que los cambios más tempranos se detectan en la retina neural (específicamente células ganglionares y fotorreceptoras), mientras que los cambios en el EPR son detectados posteriormente (Ojeda y Miers, 2019).

Los estudios in vitro de cultivo de células de EPR sugieren que la HCQ altera el pH de los lisosomas, resultando en niveles elevados de lipofuscinas, un tipo de pigmento que comúnmente se acumula con la edad y se asocia con la degeneración de fotorreceptores. Factores de riesgo de toxicidad. Afirman Martínez y otros (2017) que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de toxicidad retiniana es la dosis alta según el peso corporal. Dosis mayores a 5 mg/kg incrementan importantemente el riesgo y dosis extremas pueden ser excesivamente peligrosas. En ese sentido, dosis mayores a 20 mg/día mostraron una incidencia de retinopatía entre 25% a 40% y signos de daño a los 1 a 2 años de tratamiento.

Estas dosis se utilizaron para situaciones clínicas no reumatológicas, como el tratamiento oncológico o de la enfermedad de injerto vs huésped. La duración del tratamiento, la que está ligada a la dosis recibida, también está reconocida como un factor de riesgo de toxicidad. Incluso los pacientes que reciben la dosis adecuada recomendada, tienen un riesgo significativo luego de décadas de uso, lo que sugiere que la dosis acumulada puede ser un simple indicador de riesgo (Martínez y otros, 2017).

La dosis acumulada fue utilizada tradicionalmente en estudios de investigación de toxicidad de CQ/HCQ como un factor de riesgo de retinopatía. Una dosis acumulada de >1000 g. de HCQ incrementa el riesgo de retinopatía, esto equivale a aproximadamente 6,85 años de tratamiento de a 400 mg/día o 13,7 años a una dosis de 200 mg/día. Sin embargo, la significancia exacta de las dosis acumuladas continúa siendo inconsistentes, por lo que fueron retiradas de las últimas recomendaciones (Martínez y otros et. Al. 2017).

La disminución de la función renal, frecuente en pacientes con colagenopatías, en especial nefritis lúpica, es otro factor de riesgo de toxicidad por HCQ, ya que esta droga es aclarada en gran medida por los riñones, lo que aumenta sus niveles circulantes de manera impredecible (Ojeda y Miers, 2019).

Por eso, se aconseja tener cuidado con las dosis y un screening más estricto en pacientes con insuficiencia renal. Si bien el hígado participa en el metabolismo de la HCQ, no se demostró una clara relación entre la enfermedad hepática y toxicidad ocular. Pacientes con una enfermedad retiniana o macular de base, tienen mayor riesgo de toxicidad por HCQ, por lo que parece razonable no añadir un agente potencialmente tóxico a una retina ya dañada como una distrofia retiniana o una degeneración macular significativa. Por otro lado, la presencia de maculopatías previas puede dificultar la interpretación de los métodos de estudio utilizados para screening, como el campo visual, la OCT, la auto fluorescencia fúndica o la mfERG (Martínez y otros, 2017).

Otro factor que podría influir en el riesgo de toxicidad ocular es la edad avanzada, aunque recientes estudios no encontraron una asociación significativa entre la edad y el riesgo de toxicidad. Por último, en un estudio reciente se halló que el uso concomitante de tamoxifeno incrementa aproximadamente 5 veces el riesgo de toxicidad de la HCQ. (Ojeda y Miers, 2019).

Desarrollo de la percepción visual

Apunta Lobera (2010) que el desarrollo de la percepción visual sigue el mismo transcurso en todos los seres humanos. En primer lugar, se obtiene el control de los músculos del ojo, lo cual facilita la fijación de la mirada, perseguir un objeto, orientar y movilizar coordinadamente los ojos. De igual forma, el niño prosigue en su interpretación visual mediante diversas funciones naturales:

- a) Discriminación. Distingue entre luz y oscuridad, formas, colores, objetos y a las personas
- b) Distinguir y describir: inicialmente, distingue rostros, objetos específicos importantes para la persona, posteriormente dibujos, líneas, semejanzas y diferencias entre dibujos.
- c) Memoria visual: memoriza personas, objetos o lugares, aunque no estén presentes, posteriormente recuerda dibujos de objetos, personas y figuras abstractas.

- d) **Apreciación espacial:** identifica objetos en distintos lugares espacialmente: atrás, adelante, arriba, abajo o a un lado, inicialmente, en relación a sí mismo; posteriormente, comparándolos con otros objetos y por último en comparación con la distancia con las personas.
- e) **Coordinación visomotriz.** alude a la interacción con los objetos o personas, utilizando su vista: los toma y los manipula; posteriormente imita movimientos hasta copiar y seguir líneas y trazos.

La percepción visual implica variaciones coordinadas espacial y temporalmente en diversos sistemas físicos: superficies y símbolos ambientales, imágenes ópticas, actividad electroquímica en redes neuronales, músculos y movimientos corporales, cada uno con una estructura material y energía claramente diferente. El problema fundamental en la teoría de la percepción es caracterizar la información que permite tanto la conciencia perceptual como la coordinación dinámica en tiempo real de estos diversos sistemas físicos. La concepción psicofísica y ecológica de Gibson de este problema difería de la de la ciencia convencional tanto entonces como ahora (Lappin and Bell, 2021).

Doron et al., (2020), explica que el sistema visual pasa por una secuencia de desarrollo de varias funciones visuales, cada una de las cuales madura a una edad diferente. El rendimiento visual depende del período crítico y está ligado al desarrollo anatómico del sistema visual. En general, se acepta que tanto la fovea humana como la corteza visual maduran en sincronía para permitir la percepción visual. Se pensaba que el desarrollo foveal se completaba entre los 11 meses y los 5 años de edad, pero recientemente se demostró que este desarrollo continúa hasta la edad adulta.

La maduración normal de la retina implica el desplazamiento de las capas de la retina en tres pasos de desarrollo; migración o desplazamiento periférico de las capas retinianas internas que forman la depresión foveolar, migración hacia el centro de conos y su elongación, y disminución en el grosor de los conos, lo que aumenta la densidad del empaquetamiento de células foveolares. El ancho de la foveola y el diámetro del cono alcanzan el nivel adulto alrededor de los 45 meses de edad, pero la longitud del segmento externo y la densidad del cono continúan desarrollándose después. Este proceso refleja la maduración de la retina y, en consecuencia, afecta la agudeza visual y la sensibilidad al contraste (Karatepe et al., 2017).

En la corteza visual, la densidad sináptica aumenta desde el nacimiento alcanzando niveles similares a los de los adultos a la edad de 4 años, variando según la región cortical. Las redes estructurales visuales primarias aparecen en la primera infancia, pero experimentan una expansión significativa en la adolescencia temprana antes de una contracción en la adolescencia tardía (Doron et al., 2020).

El procesamiento de la información visual desde la retina hasta la corteza visual primaria se basa en una red de retroalimentación, en la que los campos receptivos (RF), que integran la entrada de partes localizadas del campo visual, alimentan la información al siguiente nivel de procesamiento, lo que permite la codificación de la percepción visual global. Se sugirió que en el procesamiento de información de abajo hacia arriba, los RF no solo permiten los procesos simples de avance (es decir, líneas, puntos o barras), sino que también están involucrados en procesos complejos que predicen la codificación de escenas complejas (Doron et al., 2020).

Aunque las respuestas de RF ya existen al nacer, la maduración normal requiere estímulos visuales apropiados dentro de un período sensible. El procesamiento de RF se ve afectado por los estímulos de retroalimentación, por las interacciones laterales (excitatorias e inhibitorias) que permiten la integración de la información visual a través de conexiones horizontales de largo alcance y también por el procesamiento de retroalimentación. Los estudios anatómicos de la corteza humana han encontrado que las conexiones horizontales existen al nacer y se desarrollan progresivamente hasta 15 meses después. La producción de sinapsis alcanza valores adultos durante la niñez tardía y la adolescencia temprana (Doron et al., 2020).

Las interacciones excitatorias e inhibitorias entre las neuronas corticales vecinas (interacciones laterales) pueden crear facilitación o supresión y pueden mejorar la capacidad de percepción humana. El enmascaramiento lateral es una tarea de percepción que muestra que la visibilidad de un objetivo local (parche de Gabor, GP) puede modificarse cuando se presenta entre dos máscaras colineales (percepciones globales). La facilitación se encuentra cuando el target-flanker se posiciona a una distancia considerada mayor que la RF, mientras que la supresión se encuentra para distancias más pequeñas. El efecto de supresión, demostrado con el paradigma del enmascaramiento lateral, también puede estar involucrado en el efecto de hacinamiento (cuando los objetos con propiedades similares están muy cerca unos de otros, es difícil identificarlos) (Doron et al., 2020).

El campo receptivo es la región del campo visual en la que un estímulo modula la actividad de una sola neurona; su extensión se mide fisiológicamente (recuento de picos). El campo perceptivo (PF) se refiere a la región del campo visual en la que un estímulo provoca actividad neuronal (no confinada a una sola neurona) y se mide psicofísicamente (respuesta perceptiva). La correlación inversa psicofísica sugirió que la PF visual (medida mediante señales de Gabor) es el análogo psicofísico de la RF visual (célula simple cortical). Además, los estudios de enmascaramiento lateral que utilizan parches de Gabor proporcionan una estimación del tamaño de FP [30, 39] que coincide con el tamaño de RF (Levi and Carney, 2011).

Recientes estudios psicofísicos en adultos muestran que la zona supresiva en una tarea de enmascaramiento lateral es indicativa del tamaño de la PF) y que este tamaño aumenta con la excentricidad retiniana (mayor en la periferia). Por lo tanto, la facilitación en la periferia surge de distancias objetivo-flanco mayor que las de la fovea (más de 3 longitudes de onda (λ)). También se sugirió que la facilitación a distancias objetivo-flanco mayores que 3λ puede caracterizar a la retina central joven, donde el PF foveal posiblemente aún no esté maduro y su sensibilidad al contraste esté sintonizada con frecuencias espaciales bajas (Doron et al., 2015).

Como se mencionó anteriormente, la maduración visual depende del desarrollo de la retina y la corteza visual. Nuestro estudio reciente sobre niños pequeños, Doron et al., (2015) sugirieron mecanismos neuronales mutuos para algunas funciones visuales que mostraron un desarrollo secuencial durante el período de maduración. El procesamiento cortical está influenciado por un cambio de un alto nivel de apiñamiento, alto umbral de detección de contorno y supresión lateral hacia el nivel adulto de apiñamiento e integración del contorno, alcanzándolo entre los 5 y 6 años de edad.

Paralelamente, se produce un aumento de la sensibilidad al contraste que está influido por la maduración foveal. Nuestros resultados sugirieron que la alta supresión a una edad temprana puede verse afectada por una zona de supresión más grande que disminuye gradualmente con la edad, revelando el efecto facilitador. Por lo tanto, la falta de facilitación en los niños pequeños se debe a que el tamaño de las PF es mayor que 3λ (zona de supresión aumentada), lo que da como resultado solo la supresión.

Dorón et al. (2015) sugirieron que la ausencia de facilitación en la distancia normal entre

el objetivo y el flanco en niños pequeños se debe a un FP más grande, pero se puede encontrar un posible efecto de facilitación en separaciones más grandes entre el objetivo y el flanco. En otras palabras, los niños de 6 años pueden presentar facilitación a los 4λ , mientras que la facilitación a los 3λ aparece alrededor de los 6,5 años. Esta idea se basó en la sugerencia de que la fovea de los niños y las ambliopías estrábicas es todavía inmadura, asemejándose a la periferia de los adultos normales.

Además, algunos estudios en bebés han demostrado la presencia de solo interacciones supresoras sin efecto de facilitación. Un estudio sobre macacos bebés no informó diferencias en la amplitud de la supresión a lo largo del desarrollo y sugirió que la facilitación se desarrolla lentamente durante el primer año después del nacimiento debido a un proceso de arriba hacia abajo. Sin embargo, la sugerencia de Doron et al. (2015) de un vínculo entre el tamaño de FP y las funciones de percepción requirieron más investigación.

Además, aunque la literatura describe algunos cambios en la corteza visual (percepción) y la retina durante el desarrollo, estos cambios (es decir, sensibilidad al contraste frente al desarrollo foveal y apiñamiento/enmascaramiento frente al tamaño del PF) no se han examinado en una cohorte a la vez, tiempo para comprender mejor el proceso de maduración que afecta las funciones visuales, por lo tanto, examinamos el efecto de hacinamiento y el enmascaramiento lateral en niños con visión normal utilizando separaciones variadas de objetivo-flanco para revelar la zona de supresión y el tamaño del PF. Además, medimos los parámetros foveales (grosor, ancho y volumen) en la misma cohorte usando tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) para probar los cambios que ocurren a lo largo del tiempo que se sabe que están relacionados con una disminución en la sensibilidad al contraste (Doron et al., 2020).

Toxicidad retiniana por hidroxiclороquina:

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 (Martínez y otros, 2017).

Esto puede deberse a diversificación de los tejidos en la concentración (dosis) dependencia o farmacocinética (por ejemplo, distribución y eliminación). 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. Los resultados de este estudio coinciden ampliamente con esta posibilidad. 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 (Martínez y otros, 2017).

En referencia 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. Un efecto de las transformaciones lisosómicas generados por CQ es una supuesta falla en la unión de lisosomas con fagosomas ascendentes, por ejemplo, los autofagosomas y endosomas. Los resultados evidenciaron con certeza que los autofagosomas permanecieron separados de los lisosomas durante el tratamiento de CQ (Martínez y otros, 2017).

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 (Costas y Rubio 2017).

El retraimiento de la unión de los autofagosomas y los lisosomas conduce a incrementos secundarios en los marcadores autofágicos como LC3 y beclin-1. Es posible que la síntesis 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 ubiquitinas.

Además, el aclaramiento de 9 m 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.¹¹ 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 (Garza y otros, 2016).

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 producida por CQ no conduce al nivel de la fase lisosómica motivado a este defecto en la fusión. 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 caspasa3 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 (Martínez y otros, 2017).

Por su parte, Eldin et al., (2021) exponen que la hidroxicloroquina tarda alrededor de un mes y necesita alrededor de 6 meses para lograr la eliminación completa del cuerpo. La toxicidad de la hidroxicloroquina es causada por la acumulación de la droga en la capa externa de la retina, que conduce a edema macular y/o despigmentación granular bilateral del EPR en la mácula con exposición continua a la droga. Esto puede progresar a un ojo de buey atrófico con anillos concéntricos de hipopigmentación e hiperpigmentación alrededor la fóvea. Estos cambios pueden progresar para incluir otras áreas del fundus que causan atrofia generalizada.

Durante la última década, los médicos han enfatizado el papel de hidroxicloroquina en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. No solo es eficaz en la prevención de brotes y daños en enfermedades autoinmunes, tiene un papel importante contra el desarrollo de diabetes

mellitus, eventos trombóticos y dislipidemia en pacientes con LES. Esto se traduce en una mejora de la supervivencia en pacientes con LES.

Una complicación bien conocida en la ingesta de HCQ a largo plazo y la terapia de dosis acumulada alta es el desarrollo de una maculopatía relacionada con HCQ, que conlleva la posibilidad de ocurrencia de ojo de buey irreversible que amenaza la vista maculopatía (BEM). El sitio primario de toxicidad en La retinopatía HCQ es la capa de fotorreceptores con degeneración del epitelio pigmentado de la retina (EPR) (Eldin et al., 2021).

En general, los antimaláricos son bien tolerados, rara vez necesitan ser interrumpidos debido a una reacción sistémica adversa. Existen dos clases 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 estudio reciente evidencia que la retinopatía se presenta con más regularidad de lo esperado, sin embargo, la amenaza de toxicidad podría disminuir con la información de los grados de la dosificación y de los elementos de riesgo (Citalán et al., 2011).

La retinopatía por hidroxiclороquina, descubierta por Braun-Vallon en 1963, comprende una maculopatía bilateral con la existencia de escotomas paracentrales y que, en la evaluación fundoscópica, puede presentar una figura denominada en “ojo de buey”, que consiste en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina, bordeado por un halo de hiperpigmentación (Citalán et al., 2011). Siendo que inicialmente, la fovea no se ve debilitada, la agudeza visual en estos pacientes, suele ser normal. 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 (Rodríguez y otros, 2014).

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. Ahora bien, si el tratamiento con hidroxiclороquina persiste, el daño en el epitelio pigmentario de la retina y el área de alteración funcional se amplían a la fovea, con la posterior pérdida de agudeza visual. En otros casos más avanzados, la degeneración puede afectar a toda la retina

con la pérdida de la visión periférica y nocturna. Cuando se refleja la imagen en “ojo de buey” el deterioro es irreversible inevitablemente. 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 (Rodríguez y otros, 2017)

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 (Citalán et al., 2011).

El procedimiento de la toxicidad de la hidroxiclороquina es poco conocido y se recomienda que sea el igual al diseñado para la cloroquina. La microscopía focal in vivo supone que la HCQ produce el desarrollo de cuerpos de inclusión corneales, que es posible que sean fagocitados por queratocitos activados (Martínez y otros, 2017). 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 (Rodríguez y otros, 2017).

Este procedimiento es activado por la luz y se supone que también debilita a otras células retinianas. Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina se combinan con la melanina y se agrupan en el epitelio pigmentario de la retina en grandes cantidades en comparación a las existentes en otros tejidos, lo que expondría su toxicidad retiniana.

Refieren Citalán et al., (2011) que 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 se movilizan y se agrupan en la capa nuclear y plexiforme exterior de la retina. La inquietud primordial 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 los bastones y conos. Con esta información se demostró que, primeramente, sucede una modificación en el

metabolismo del epitelio pigmentario de la retina y de su movilidad fagocítica de los residuos de discos del segmento externo de los fotorreceptores, lo que conlleva a una posterior degeneración de éstos. Investigaciones subsiguientes aplicados en primates expusieron que la cloroquina genera modificaciones histopatológicas reversibles en las membranas citoplasmáticas de las células ganglionares y de los fotorreceptores, indicando que el daño se comienza en estas células y posteriormente altera al epitelio pigmentario de la retina (Citalán et al., 2011).

El análisis descrito ha sido sustentado por investigaciones morfológicas más recientes, que observan la reducción del espesor de la capa de células ganglionares en un paciente con retinopatía por cloroquina en estado inicial. La acumulación de la cloroquina y de la hidroxicloroquina 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 relación a la afectación dominante de la mácula por la hidroxicloroquina, se ha notado que la absorción de la luz o modificaciones en el metabolismo de los conos intervienen en el desarrollo dicha maculopatía (Rodríguez y otros, 2014).

Adicionalmente, Eldin et al., (2021) han, encontrado que la dosis acumulada de la hidroxicloroquina, se relacionó significativamente con la retinopatía por hidroxicloroquina que estaba de acuerdo con Petri et al. (2020) y Lenfant et al. (2020). Previamente, la dosis acumulada fue descrita como uno de los factores de riesgo de la retinopatía por hidroxicloroquina. En 2016, Marmor et al., (2016), informaron que los pacientes que usaban un dosis recomendada tenía un riesgo significativo después de décadas de utilizar. Sin embargo, este riesgo depende principalmente de la duración de uso relativo a la dosis diaria basada en el peso corporal

Factores de riesgo

Los factores que contribuyen al desarrollo de la retinopatía por hidroxicloroquina incluyen: dosis diaria y acumulada, duración del tratamiento, coexistencia de enfermedad renal y hepática, presencia de patología retiniana concomitante como la enfermedad de Stargardt y la edad. 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 (Rodríguez y otros, 2017).

Diferentes estudios explican que la CQ es más dañina, sin embargo, investigaciones anteriores, exponen específicamente cuales eran las dosis por peso. Por tanto, el riesgo varió considerablemente con relación a la dosis diaria, duración del uso y otros factores de riesgo. La retinopatía tóxica se asocia con una dosis diaria más alta y una exposición más prolongada (Garza y otros, 2017).

Explican Rodríguez y otros (2014). Otros estudios han sugerido que el valor crítico es la dosis acumulativa, que combina la dosis diaria y la duración del uso. De todos ellos, la dosis diaria es el factor que se considera más determinante en el desarrollo de la retinopatía. Dado que la hidroxiclороquina 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 idóneo es un cálculo del peso de la masa magra, exenta de grasa y que se consigue, partiendo del talle del paciente. 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 (Rodríguez et, Al. 2014).

Según (Citalán et al., 2011), 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. 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. Otra literatura recomienda una fórmula adaptada al sistema métrico internacional, de las utilizadas por diversos estudios sobre pacientes tratados con hidroxiclороquina. 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 hidroxiclороquina es especialmente importante en personas de talla baja y sobrepeso (Citalán et al., 2011).

Es importante destacar, la singularidad de algunos individuos asténicos y adolescentes con mayor desarrollo muscular, en los cuales, es necesario aplicar su peso real. 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 hidroxiclороquina, éste no es contemplado por el RCO ni por otros autores (Citalán et al., 2011).

De acuerdo con esta postura, un estudio realizado con nueve pacientes que recibieron dosis acumuladas entre 1.054 y 3.923g de hidroxiclороquina, 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 (Martínez y otros, 2017) ...

Dado que el riñón y el hígado son responsables de la excreción (60%) y el metabolismo de la hidroxiclороquina, respectivamente, la presencia de enfermedades sistémicas o determinadas que aquejen a estos dos órganos, aumenta la retención tisular del fármaco, como resultado, la amenaza de toxicidad. La presencia de una patología retiniana análoga, es calificada, de igual forma, un elemento de riesgo. Más sensibles los pacientes de edad avanzada, al poseer alto riesgo de afectación renal y/o hepática (Martínez y et al., 2017).

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), $IMC = \text{peso} / (\text{talla})^2$. Las personas con un IMC menor a 20 (delgadez patológica) o mayor a 25.5 (obesos), se consideran de riesgo, motivado que, en el primer caso, la sobredosificación es sencilla y, en el

segundo caso, motivado a la acumulación del fármaco en la grasa corporal, es necesario estar atentos en la dosificación alcanzar un resultado terapéutico (Martínez y et. Al.2017) ...

La HCQ es prescrita habitualmente a dosis de 200-400 mg/día.¹⁴ 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 manera semejante, la cloroquina, por lo general, es indicada 250 mg/día. La dosis acumulativa de riesgo es de 300 gramos (Martínez y otros, 2017).

Entre los factores de riesgo estudiados, la hidroxiclороquina la retinopatía depende principalmente de la duración de terapia con hidroxiclороquina. Esto está de acuerdo con un número de estudios relacionados con el riesgo de retinopatía para aumentar la duración del tratamiento con HCQ. Además, varios estudios encontraron que había un 1% de riesgo de retinopatía en los primeros 5 años de tratamiento con HCQ, 1,8% de 6 a 10 años, y 3,3% de 11 a 15 años, por lo que el riesgo aumenta después 16 años de uso, incluso después de 20 años (Petri et al., 2020).

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 esquema pericentral ocurrió en la gran mayoría de los pacientes asiáticos, pero sólo el 2% de los pacientes blancos con toxicidad. Según Martínez y otros (2017), la maculopatía por cloroquina puede distinguirse en los estadios que prosiguen:

- 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 se dispersa luego de dejar el fármaco.
- 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 afectaciones, por lo general, no avanzan si se abstiene la administración del fármaco.

- 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 evidencia en la angiografía fluoresceínica como un área hiperfluorescente, como efecto de una falla en ventana del EPR.
- 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.¹⁶ 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, se pueden disminuir y crearse cúmulos de pigmento en la retina periférica (Citalán et al., 2011).

Detección temprana de la retinopatía por hidroxycloquina

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. Primeramente, está el campo visual automatizado, que reviste 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. La retinopatía por hidroxycloquina es una alteración poco común. Lo novedoso, es que las afectaciones retinianas que genera, son permanentes, sin tratamiento y, pueden ser degenerativas, aun cuando ya no se esté medicado (Martínez y otros, 2017).

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. 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 Electroretinograma Multifocal (MfrERG) (Martínez y otros, 2017).

El MfrERG no está ampliamente disponible, por lo tanto, la sensibilidad de los campos depende críticamente de la sensibilidad del revisor de campo. La autofluorescencia del fondo de ojo, es una técnica fotográfica que determina los elementos de descomposición celular en la capa de RPE de la retina. Puede evidenciar síntomas de toxicidad a HCQ, con frecuencia es dudosa en las primeras fases, es muy ventajoso para denotar la longitud y avance de la retinopatía tóxica. La sugerencia es realizar SD-OCT y campos automatizados como los requisitos esenciales del control médico anual, en el cual se encuentran este tipo de estudios (Martínez y otros, 2017).

Para reconocer los síntomas iniciales de la retinopatía por hidroxiclороquina se aplican análisis que recogen 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 (Martínez y otros, 2014).

Manifestaciones clínicas

Explica Ojeda y Miers, (2019) que los pacientes con una retinopatía establecida pueden presentarse de manera asintomática, a pesar de tener alteraciones en el fondo de ojo o en el campo visual. Sin embargo, algunos suelen referir dificultades para la lectura, disminución de la agudeza visual, pérdida de la visión central, deslumbramiento, visión borrosa, flashes luminosos y distorsión de las imágenes (metamorfopsias). También se pueden detectar alteraciones en el campo visual, que se correlaciona con el grado del daño retiniano y comienza como un escotoma paracentral que puede volverse confluyente y formar un escotoma anular pericentral y finalmente a un escotoma central que lleva a una marcada disminución de la agudeza visual (Ojeda y Miers, et. Al.).

En casos avanzados, se pierde el campo visual periférico. La visión de colores se suele preservar en estadios tempranos de retinopatía, pero se hace manifiesta ante la presencia de un daño macular extenso. La seguridad del tratamiento con HCQ ha sido largamente analizada. Los efectos adversos más frecuentes son leves, incluyendo molestias gastrointestinales, prurito

acuógeno y pigmentación cutánea. Suelen aparecer al inicio y mejorar con el mantenimiento del tratamiento, excepcionalmente determinan su interrupción. Si bien HCQ no provoca psoriasis, se ha propuesto que su uso puede determinar exacerbación de la enfermedad, lo cual no se ha confirmado consistentemente (Ojeda y Miers, 2019).

El efecto adverso más temido es su potencial daño oftalmológico, específicamente a nivel de la retina. El mecanismo por el cual estos medicamentos pueden dañar la retina no está claramente establecido, pero es conocido que los antimaláricos se unen a la melanina de la capa epitelial pigmentada de la retina, pudiendo afectar a los conos y bastones (Ojeda y Miers, 2019).

Existen lesiones precoces, denominadas pre-maculares. Se manifiestan como edema, granularidad y pigmentación macular. Se puede detectar mediante la objetivación de un escotoma paracentral al color rojo en el test de colores. Se trata de una lesión potencialmente reversible que, en caso de detectarse y suspender el tratamiento en ese momento permitiría evitar la progresión al extremo más temido e irreversible, la maculopatía en “ojo de buey”. Esta última se puede manifestar con escasos síntomas o bien con escotomas, nictalopía (dificultad para ver con escasa luz) y pérdida de la agudeza visual (González y otros, 2017).

La frecuencia de estas complicaciones con el tratamiento con HCQ es muy baja, en el orden de 1 a 3/1.000 pacientes expuestos durante los primeros 5 a 10 años de tratamiento. Se consideran factores de riesgo para su aparición: el tratamiento con dosis acumuladas superiores a 1.000 gramos; las dosis diarias mayores a 6,5 mg/kg de peso ideal; la edad avanzada; la enfermedad renal o hepática y la presencia de enfermedad retiniana o maculopatía previa (González y otros, 2017).

Por ende, la medicación con HCQ amerita control oftalmológico. La Academia Americana de Oftalmología ha diseñado un control al comenzar el tratamiento y anual posterior a los 5 años de tratamiento, toda vez que, el paciente esté asintomático o en pacientes con alguno de los factores de riesgo antes descritos.

Preguntas de investigación

- 1) ¿Cuál es la prevalencia de maculopatía/retinopatía asociada al uso de hidroxiclороquina en los pacientes que son atendidos en Clínica de los Ojos San Luis, ubicada en Chacabuco 1349, San Luis capital?

- 2) ¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población de pacientes con maculopatías/retinopatías según: diagnóstico, edad, sexo, procedencia, residencia y escolaridad?
- 3) ¿Cuáles son los factores alto y bajo riesgo para el desarrollo de maculopatías, en pacientes con uso de hidroxiclороquina?
- 4) ¿Cuál es la dosis acumulada, tiempo de uso del medicamento, índice de masa corporal, insuficiencia renal diagnosticada y retinopatía diabética diagnosticada en los pacientes seleccionados?
- 5) ¿Cuál será la estrategia idónea, de profilaxis, verificación de la frecuencia de maculopatía/retinopatía asociada al uso de hidroxiclороquina en pacientes de bajo y alto riesgo?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Estimar la prevalencia de maculopatía/retinopatía asociada al uso de hidroxiclороquina en los pacientes que son atendidos en Clínica de los Ojos San Luis, ubicada en Chacabuco, San Luis capital.

Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de la población de pacientes con maculopatías/retinopatías según: diagnóstico, edad, sexo, procedencia, residencia y escolaridad.
2. Describir los factores alto y bajo riesgo para el desarrollo de maculopatías, en pacientes con uso de hidroxiclороquina.
3. Interpretar los siguientes elementos: dosis acumulada, tiempo de uso del medicamento, índice de masa corporal, insuficiencia renal diagnosticada y retinopatía diabética diagnosticada.
4. Desarrollar una estrategia profiláctica verificación de la frecuencia de maculopatía/retinopatía asociada al uso de hidroxiclороquina en pacientes de bajo y alto riesgo.

Hipótesis

El tratamiento crónico de maculopatía/retinopatía por hidroxiclороquina aumenta el riesgo y la prevalencia de desarrollar niveles de toxicidad retiniana que determinarían la calidad de vida del paciente y sus familiares.

Metodología

Diseño del Estudio

Para el diseño, en primer lugar, se realiza un estudio bibliográfico que incluye la revisión de la literatura vinculada al tema, cruzando la información obtenida de las bases de datos electrónica de los buscadores académicos y científicos, para generar una matriz de contenido relevante de la evidencia resultante. En segundo lugar, se realiza un estudio observacional transversal. Todos Los pacientes fueron sometidos a valoración clínica, que incluye: historia clínica completa de cada paciente, incluida la información sobre la duración y dosis de ingesta de HCQ. Examen reumatológico, así como, la evaluación de la actividad de la enfermedad.

Población en Estudio

El estudio actual incluyó 08 pacientes con maculopatía/retinopatía, que fueron diagnosticados por diferentes clínicas con criterios específicos de clasificación. Estos fueron reclutados de la consulta externa de reumatología y referidos al servicio de oftalmología de la Clínica de los Ojos San Luis con diferentes síntomas visuales. Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito después de explicar la naturaleza del estudio.

Criterios de Inclusión

Pacientes con maculopatía/retinopatía derivados al servicio de oftalmología de la clínica de los Ojos San Luis

Criterios de Exclusión

Pacientes con retinopatías inducida por fármacos como tamoxifeno, fueron excluidos del estudio. Pacientes con otras patologías visuales.

Planificación para Recolección de los Datos

- 1) Indagación de la literatura existente sobre el tema en los diferentes motores de búsqueda, tales como: Google académico, Redalyc, Medes, Pubmed, entre otros. El criterio de búsqueda será: “maculopatía/retinopatía”, “hidroxicloroquina”, “factores de riesgo-cloroquina-maculopatía”, etc.
- 2) Cruce de datos, clasificación, comparación, elaboración de matriz y análisis de la información.
- 3) Selección de pacientes mediante la revisión de historias médicas del servicio de oftalmología de la Clínica de los Ojos San Luis, con maculopatía/retinopatía para su estudio.
- 4) Contacto/entrevista a pacientes seleccionados para su respectiva entrevista.
- 5) Análisis de resultados de los diferentes estudios.
- 6) Contrastación de resultados con la teoría consultada.
- 7) Discusión, conclusiones y recomendaciones.

Descripción operacional de las variables

Maculopatía/ retinopatía: variable dependiente

Hidroxicloroquina: variable independiente

Factores de riesgo: variable de confusión

Instrumento/s para recolección de los datos

- a) Para la indagación bibliográfica se utilizará los motores de búsqueda de salud.
- b) Para la recolección de datos médicos se utilizará la revisión de historias médicas y entrevistas semiestructuradas a pacientes.

Plan de Análisis de los Datos

- a) Para la indagación bibliográfica se realizará una descripción teórica de los artículos científicos y posteriormente una matriz de contenido relevante, con elementos semejantes y discordantes.

- b) Para el estudio de campo se realizarán tablas de registro de datos, características, tratamiento, dosis, tiempo de uso, diagnóstico, falla renal, entre otras variables.

Sesgos y Limitaciones del Estudio

- a) La posible negativa de algunos pacientes a brindar información solicitada.
 b) La restricción por parte de la clínica de suministrar alguna información

Recursos necesarios

- a) En la indagación bibliográfica: computadoras, internet.
 b) En la investigación de campo: registros clínicos, personal médico especialista, enfermería y administrativo.

Cronograma de actividades

Tabla 1. Cronograma de actividades (2022)

Actividad/mes	Septiembre	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Indagación bibliográfica							
Análisis de la teoría							
Revisión y selección de historias médicas							
Entrevista a pacientes e indicación de estudios							
Análisis de estudios clínicos							
Elaboración de matrices							
Redacción del trabajo							

Fuente: elaboración propia (2022).

Anexo

Imágenes de estudios clínicos

Tablas y/o cuadros

- a) Matriz de contenido teórico
 b) Matriz de resultados prácticos

RESULTADOS

En este apartado se presentan los resultados obtenidos en la investigación y sus respectivos análisis. De acuerdo con Hernández y Mendoza (2018) en la sección de resultados como investigador se describen los hallazgos, “una manera útil de hacerlo es mediante tablas, cuadros, gráficas, dibujos, diagramas, mapas y figuras generadas por los análisis” (p. 582). En este sentido, se presentan, interpretan y analizan los resultados arrojados de la aplicación del instrumento, a través de las siguientes tablas y gráficos:

Para el análisis de la revisión teórica se recopiló la información y se reflejó en la siguiente tabla:

Tabla 2. *Matriz de contenido de la revisión teórica*

Tema	Contenido
Desarrollo de la percepción visual	El sistema visual pasa por una secuencia de desarrollo de varias funciones visuales, cada una de las cuales madura a una edad diferente
Toxicidad retiniana por hidroxiclороquina:	La inhibición de la actividad lisosómica puede contribuir a los efectos secundarios oculares de CQ
Maculopatía	La maculopatía es una enfermedad que afecta la mácula, la parte central de la retina, generando pérdida de la visión central
Clasificación de Maculopatías	Premaculopatía Maculopatía establecida Maculopatía en ojo de buey Maculopatía grave
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”
Manifestaciones clínicas	Alteraciones en el fondo de ojo o en el campo visual o asintomática

Fuente: elaboración propia (2022).

De lo anterior se desprende que, la patología retiniana coexistente aparece como una contraindicación del uso de CQ y HCQ en pacientes con enfermedades autoinmunes, e incluso más recientemente con COVID-19. La literatura refiere que hasta los momentos, el tratamiento con CQ o HCQ no se ha demostrado que sea beneficioso, sin embargo, puede ser dañino, en pacientes con riesgo, los estudios recomiendan elegir otras opciones de tratamiento en este grupo de pacientes. Los riesgos de la toxicidad retiniana y otras complicaciones sistémicas deberán ser minuciosamente discutidos con los pacientes, también deben ser referidos a oftalmólogos si se encuentran con cualquier síntoma visual anormal.

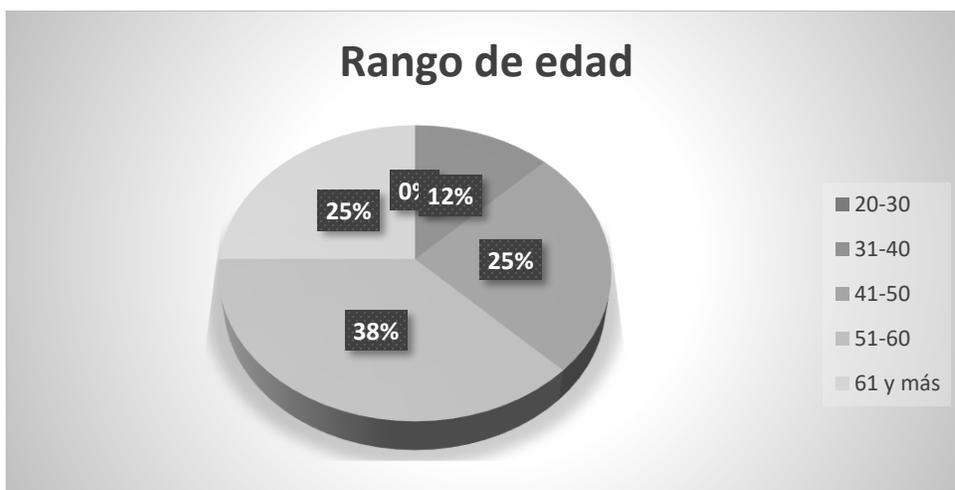
La toxicidad retiniana por el uso de CQ y HCQ es una patología que puede generar

pérdida visual permanente, hasta la actualidad, lo más recomendable en estos casos es el diagnóstico temprano por lo que se deben indicar estudios periódicos a los pacientes que los utilizan, debido a que las complicaciones visuales podrían continuar a pesar de la suspensión del tratamiento. Por otro lado, la revisión de las historias clínicas reveló que la mayoría de los pacientes son de sexo femenino, mayores de 50 años, con antecedentes de enfermedades crónicas, los estudios clínicos evidenciaron la presencia de maculopatía/retinopatía, además del tratamiento con CQ y HCQ.

Con respecto al instrumento aplicado, los resultados son los siguientes:

Figura 1. *Pregunta 1*

1) Por favor indique su rango de edad

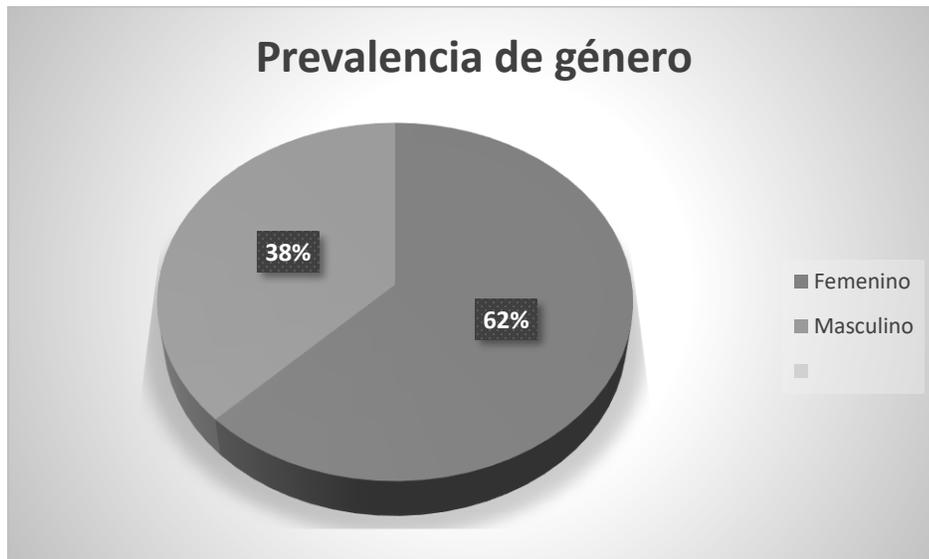


Fuente: elaboración propia (2022).

Los resultados arrojados por la pregunta uno (01), refleja que el 12% de los pacientes encuestados, se encuentran en un rango de edad entre los 31 y 40 años, el 25% está entre los 41 y 50 años, otro 38% se encuentra entre 51 y 60 años, mientras que el 25% oscila entre los 61 más edad. Esto muestra una prevalencia de patología retiniana en pacientes mayores de 50 años. La literatura describe la prevalencia de la edad mayor de 60 años como factor de riesgo de la aparición de la maculopatía, asociada al uso de CQ y HCQ (Garza et al., 2016).

Figura 2. Pregunta 2.

2) Por favor indique su sexo

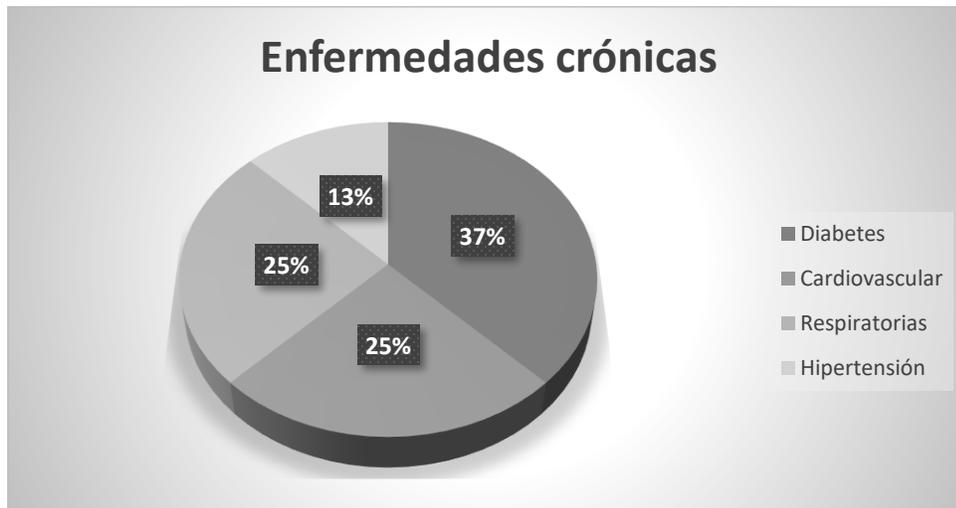


Fuente: elaboración propia (2022).

Los resultados de la pregunta dos (02), arrojaron que el 62% de los pacientes encuestados, son de género femenino y el 38% masculino, es decir, la prevalencia de género es del sexo femenino. Los estudios de Martínez et al., (2017), demostraron que la angiografía retiniana con fluorescencia confirmó la existencia de localización de maculopatía mayormente en pacientes de sexo femenino como factor de riesgo. De igual forma, el estudio de Eldin et al., (2021), explican que las características demográficas definen a una población de riesgo medio presentando predominio sexual femenino, en mayor proporción de pacientes tratados en un 76% con HCQ y patología reumatológica de base.

Figura 3. Pregunta 3.

3) Por favor indique sus antecedentes de enfermedades crónicas

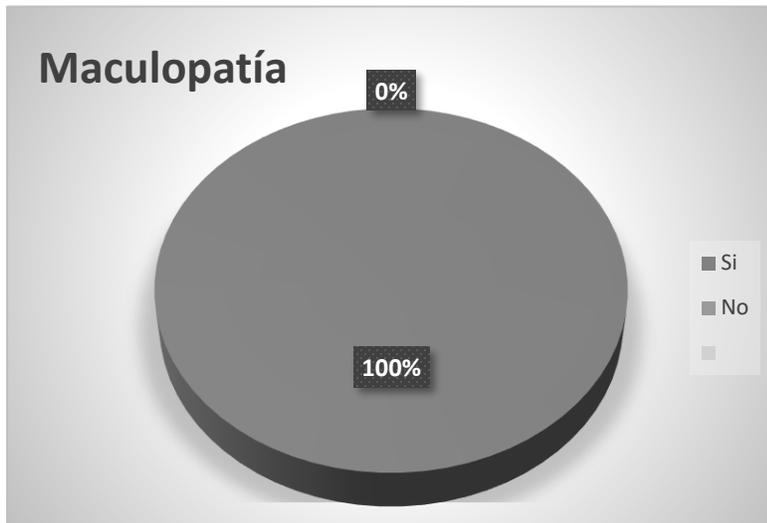


Fuente: elaboración propia (2022).

Los resultados de la pregunta tres (03) reflejan que el 13% de los encuestados padecen diabetes como enfermedad de base, 37% enfermedad cardiovascular, 25% enfermedades respiratorias y 25% hipertensión. Es de hacer notar que todos los pacientes padecen, además de estas enfermedades de base, una enfermedad autoinmune. Estudios revelan la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, patologías cardiovasculares, hipertensión, entre otras, como factores de riesgo asociados a la maculopatía (Garza et al., 2016).

Figura 4. Pregunta 4.

4) ¿Está diagnosticado (a) con maculopatía?

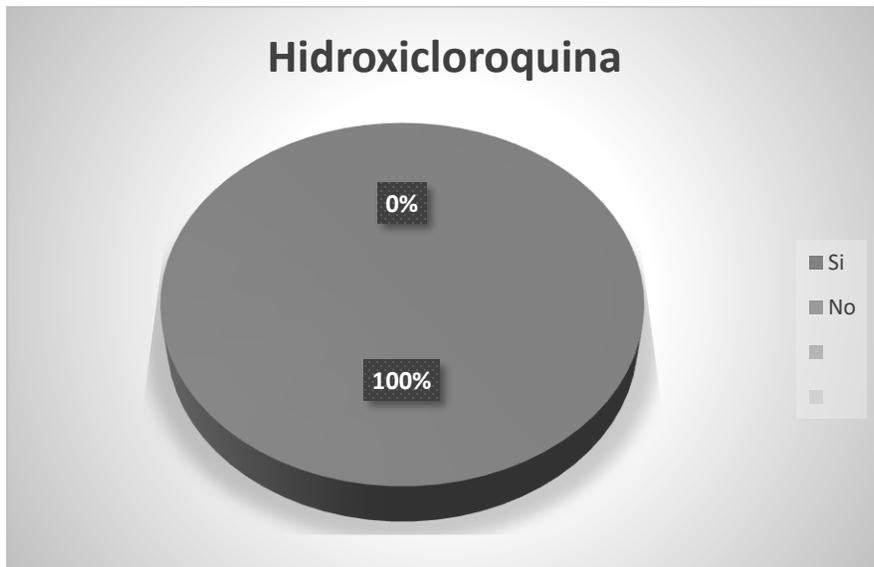


Fuente: elaboración propia (2022).

La pregunta 4 arrojó como resultado que el 100% de los encuestados presenta maculopatía diagnosticada, caracterizada por 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 (Rodríguez et al., 2014).

Figura 5. Pregunta 5.

5) ¿Recibe tratamiento con hidroxicloroquina?

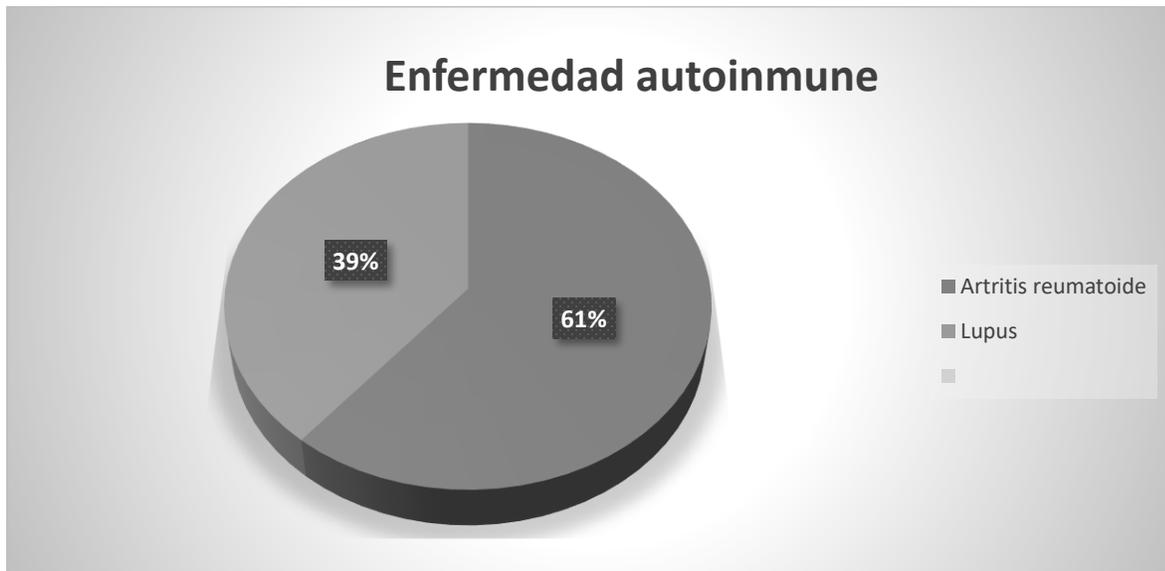


Fuente: elaboración propia (2022).

La pregunta cinco (05), arrojó que el 100% de la población encuestada está recibiendo tratamiento con hidroxicloroquina. Su prescripción por reumatólogos, dermatólogos y especialistas en enfermedades autoinmunes sistémicas es creciente dada su eficacia y menor toxicidad que la cloroquina y otros agentes que modifican la respuesta inmunitaria (Rodríguez et al., 2014).

Figura 6. Pregunta 6

6) ¿Por cuál enfermedad es tratado con hidroxiclороquina?

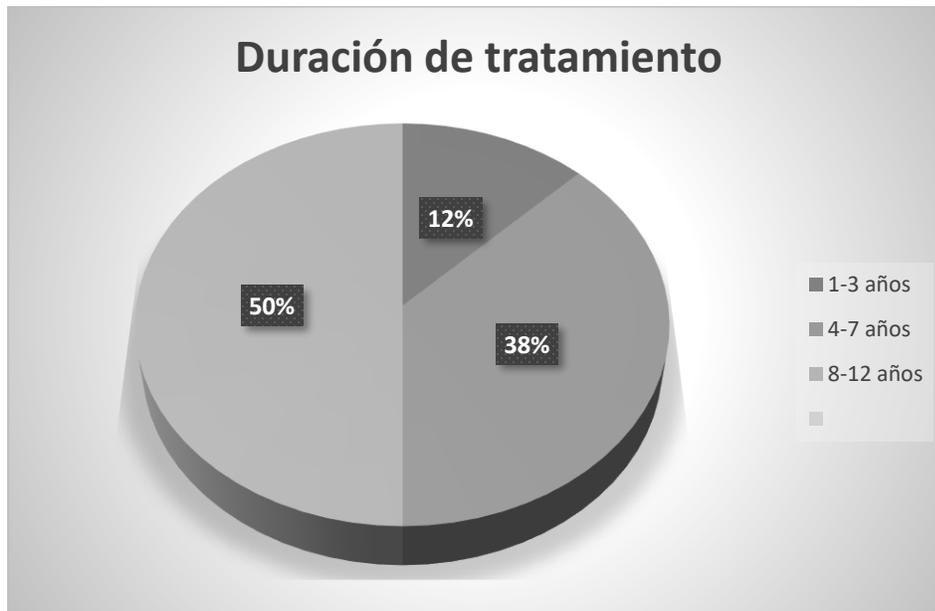


Fuente: elaboración propia (2022).

Los resultados de la pregunta seis (06), evidenciaron que el 61% de los encuestados padece de artritis reumatoide, mientras que el 39% padece de lupus. La cloroquina (CQ) y su análogo hidroxilado, la hidroxiclороquina (HCQ), utilizadas inicialmente como tratamiento antipalúdico, actualmente se utilizan en reumatología, especialmente para tratar enfermedades reumatoides, como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (Muller, 2021).

Figura 7. Pregunta 7

7) ¿Cuánto tiempo tiene con la administración de hidroxiclороquina?

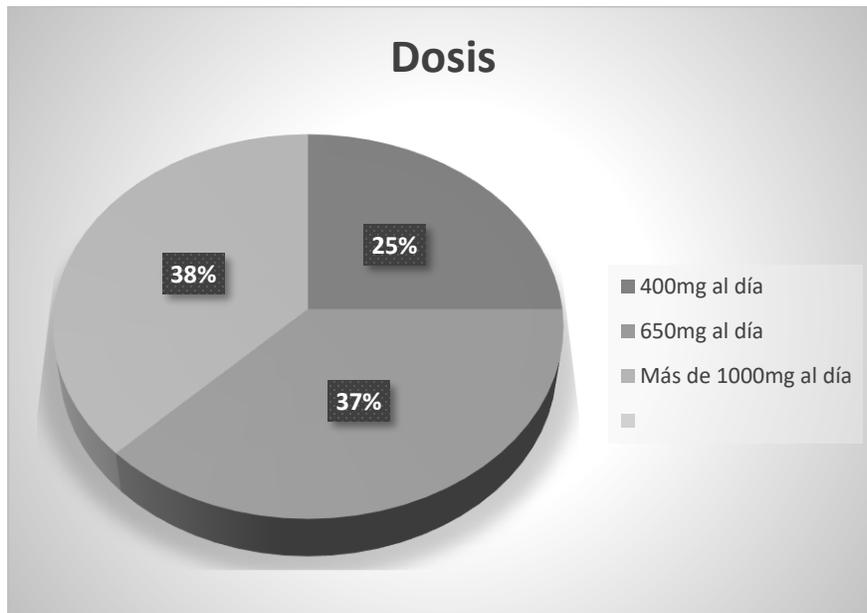


Fuente: elaboración propia (2022).

Como se observa en la gráfica, el 12% de los pacientes encuestados, tienen entre 1 a 3 años utilizando la hidroxiclороquina como tratamiento para su enfermedad, 38% entre 4 a 7 años y el otro 50% lleva entre 8 y 12 años con el tratamiento con hidroxiclороquina. En cuanto a la duración del tratamiento se ha mostrado que pacientes con tratamientos superiores a los 5-7 años presentan una incidencia del 1 % (19), por lo que existe consenso en que tratamientos por encima de los 5 años tienen riesgo de desarrollo de retinopatía (Rodríguez et al., 2014).

Figura 8. Pregunta 8

8) ¿Qué dosis se administra?

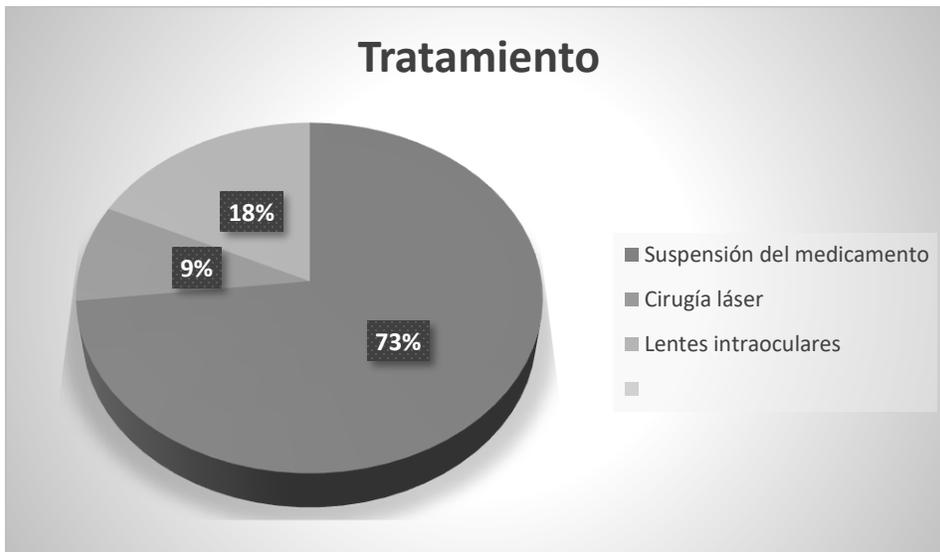


Fuente: elaboración propia (2022).

Los resultados de la pregunta ocho (08), reflejan que el 25% de los pacientes se administran 400mg de hidroxiclороquina al día, 37% 650mg al día y 38% utiliza más de 1000mg al día. La dosis diaria es el factor que se considera más determinante en el desarrollo de la retinopatía, dado que la hidroxiclороquina no se deposita en el tejido graso, cerebro y hueso, se recomienda que la dosis diaria del fármaco se exprese en miligramos por kilogramo de peso ideal, siendo un factor de riesgo cuando se superan los 1.000 g de hidroxiclороquina al día (Rodríguez et al., 2014).

Figura 9. Pregunta 9

9) ¿Qué tratamiento tiene indicado para la maculopatía?



Fuente: elaboración propia (2022).

Los resultados de la pregunta nueve (9) arrojaron que al 9% le fue indicado lentes intraoculares, al 18% cirugía láser y al 73% la suspensión del medicamento. Hasta la actualidad el único tratamiento que existe es la interrupción del medicamento. Si bien las alteraciones retinianas pueden progresar aún después de suspender el medicamento, la progresión después de la interrupción es mucho menor si se diagnostica en etapas iniciales cuando todavía no hay daño del epitelio pigmentado de la retina versus etapas tardías (Petri et al., 2020).

Existen varios tratamientos efectivos para la maculopatía húmeda: Inyección intravítrea de medicamentos capaces de detener el crecimiento neovascular (fármacos anti-VEGF), la Terapia fotodinámica, la cirugía láser o Fotocoagulación (implante de lentes telescópicos, como el IolAMD). Es importante que el líquido retiniano, típico de la maculopatía exudativa, se seque lo antes posible. Cuanto más se mantenga húmeda la retina, peor será la visión (Muller, 2021).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Discusión

Los estudios reseñados en esta investigación señalan que, durante la última década, los médicos han enfatizado el papel de hidroxiclороquina (HCQ) en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. No solo su eficacia en la prevención de brotes y daños en estas enfermedades, pero tiene un papel importante contra el desarrollo de diabetes mellitus, eventos trombóticos y dislipidemia, y más recientemente contra el Covid-19. Esto se traduce en una mejora de la supervivencia en pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, una complicación bien conocida en la ingesta de HCQ a largo plazo y la terapia de dosis acumulada alta es el desarrollo de una maculopatía relacionada con HCQ, que conlleva la posibilidad de ocurrencia de ojo de buey irreversible que amenaza la vista maculopatía. El sitio primario de toxicidad en la retinopatía HCQ es la capa de fotorreceptores con degeneración del epitelio pigmentado de la retina.

Este estudio fue diseñado para obtener la frecuencia y los factores de riesgo para la retinopatía por hidroxiclороquina entre los pacientes con enfermedades autoinmunes en la Clínica de los Ojos San Luis. Incluyó ocho (08) pacientes, cinco (05) mujeres y tres (03) hombres, cuyas edades oscilaron entre 31 y más de 60 años. Los estudios clínicos analizados mostraron la presencia de maculopatía y el tratamiento con HCQ en el 100% de los pacientes encuestados. La revisión teórica reflejó que las pruebas se consideran la herramienta más sensible para detectar las primeras etapas de la retinopatía, aunque sus resultados son subjetivo y afectado de forma variable por las respuestas del paciente. La revisión teórica en cuanto a la edad y el sexo, no hubo relación significativa entre la retinopatía por hidroxiclороquina y la edad y sexo de los pacientes examinados

Los resultados del presente estudio también revelaron que la duración del tratamiento oscila entre uno y siete años hasta el momento de esta investigación. Entre los factores de riesgo estudiados, la presencia de maculopatía/retinopatía depende principalmente de la duración de terapia con hidroxiclороquina. Esto está de acuerdo con un número de estudios relacionados con el riesgo de retinopatía para aumentar la duración del tratamiento con HCQ (Garza et al., 2016; Doron et al., 2015; Eldin et al., 2021). Asimismo, Petri et al. (2020) encontró que había un 1%

de riesgo de retinopatía en el primero 5 año de tratamiento con HCQ, 1,8% de 6 a 10 años, y 3,3% de 11 a 15 años, por lo que el riesgo aumenta después 16 años de uso, incluso después de 20 años.

Con respecto a la dosificación de la HCQ, en este estudio, la dosis diaria osciló entre 400mg y 1000mg por día. Los estudios previos enfatizaron que la dosis diaria de más de 5 mg/kg es uno de los factores de riesgo más importantes para la retinopatía HCQ (Rodríguez et al., 2014; Ojeda, 2019).

Conclusiones

Una vez realizado la investigación, se concluye que la frecuencia de pacientes con enfermedades autoinmunes que habían sido tratados con HCQ, confirma la presencia de maculopatía/retinopatía en un 100% de la muestra. La autofluorescencia del fondo de ojo es un objetivo moderno herramienta específica para la detección precoz de la retinopatía

La HCQ tiene mecanismos de acción contra enfermedades autoinmunes, actuando en el corazón de la regulación de la inmunidad, lípidos y metabolismo de la glucosa, hemostasia, vasoactividad. Sin embargo, este amplio espectro de acción también está en el origen de diversos y originales efectos secundarios, entre los que destaca toxicidad ocular, cardíaca, neuromuscular o cutánea. La mayoría de estos efectos secundarios son reversibles si el tratamiento se detiene temprano, pero puede tener consecuencias graves si se detiene demasiado tarde. La fisiopatología y los factores de riesgo de estas toxicidades son cada vez más conocidas, lo que permite identificando las situaciones de mayor riesgo, y proponiendo estrategias de reducción de riesgos. Es importante vigilar de cerca su aparición y, si es necesario, suspender el tratamiento antes de la relación beneficio-riesgo el balance se vuelve desfavorable.

Se necesitan estudios adicionales que examinen la hidroxicloroquina y la cloroquina para tratar enfermedades autoinmunes. Dada la evidencia disponible, se necesitan ensayos controlados más grandes para evaluar más a fondo si la hidroxicloroquina/cloroquina tiene una asociación directa a la maculopatía/retinopatía, así como opciones de tratamiento. Varios ensayos clínicos aleatorios en curso están reclutando activamente participantes para abordar mejor estas preguntas. Este trabajo puede proporcionar evidencia del perfil de riesgo-beneficio de la hidroxicloroquina y servir como un recurso para respaldar futuras investigaciones.

REFERENCIAS

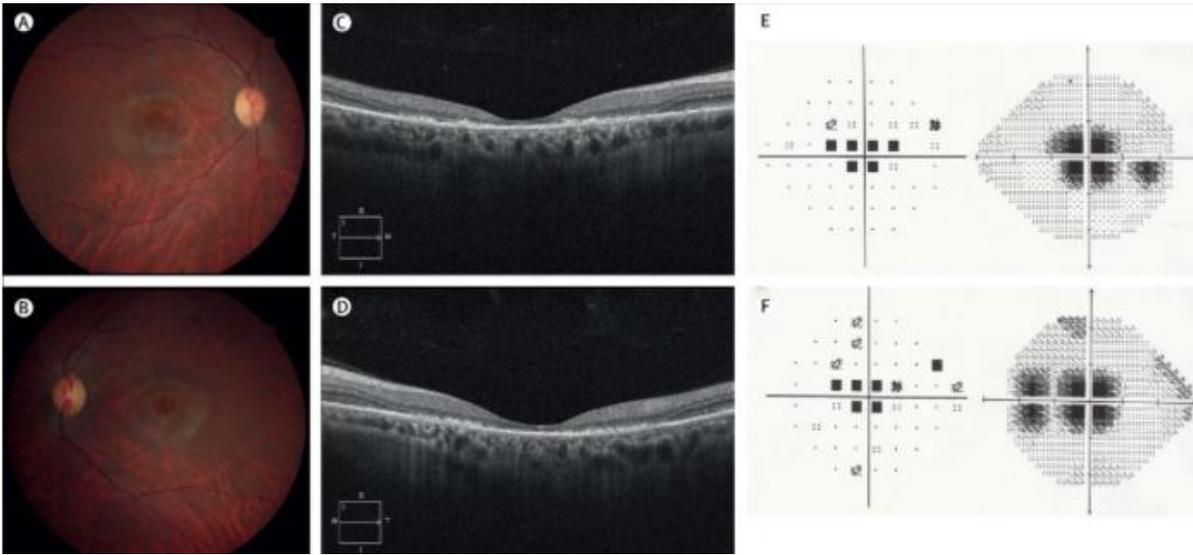
- Ciapponi, A. (2020). El escándalo de la cloroquina. *Evidencia*, volumen 23, número 3. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v23i3.6862>
- Citalán, J., Chapas, R., Salvado, M., Estrada C., Menéndez, D., y Ajiataz, N. (2011) Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. [Tesis Médico y Cirujano, Universidad de San Carlos de Guatemala]. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8794.pdf
- Costas, M., y Rubio, M. (2017). Autofagia, una estrategia de supervivencia celular. *Medicina Buenos Aires*, volumen 77, Número 4. <https://www.medicinabuenosaires.com/volumen-77-ano-2017/volumen-77-ano-2017-no-4-indice/autofagia-una-estrategia-de-supervivencia-celular/>
- Doron, R., Lev, M., Wygnanski, T., Moroz, I., and Polat, U. (2020) Development of global visual processing: From the retina to the perceptive field. *PLoS ONE* 15(8): e0238246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238246>
- Doron R, Spierer A, Polat U. (2015). How crowding, masking, and contour interactions are related: A developmental approach. *Journal of Vision*. 15(8). Artn 5. <https://doi.org/10.1167/15.8.5>
- Eldin, M., El Mamoun, T., Mabrouk, F., and Hassan, R. (2021). Frequency and risk factors for hydroxychloroquine retinopathy among patients with systemic lupus erythematosus. *The Egyptian Journal of Internal Medicine* 33:18. <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00047-y>
- Garza, M., Flores, D., y Muñoz J. (2016) Toxicidad retiniana asociada al uso de medicamentos antipalúdicos: revisión de la literatura y presentación de un caso *Medwave*. 16(5). <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/6471.act>
- Hernández, R. y Mendoza (2018) Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGRAW-HILL Interamericana Editores, S.A. <https://virtual.cuautitlan.unam.mx/rudics/?p=2612>

- Karatepe, A., Köse, S., and Eğrilmez, S. (2017). Factors Affecting Contrast Sensitivity in Healthy Individuals: A Pilot Study. *Turk J Ophthalmol.* 47(2):80-84. <https://doi:10.4274/tjo.93763>.
- Lenfant, T., Salah, S., Leroux, G., Bousquet, E., Le Guern, V., Chasset, F., Francès, C., Morel, N., 1, Chezeli, J., Papo, T., Cacoub, P., Mouthon, L., Guettrot, P., Cohen, G., Régent, A., Mauget, M., Piette, J., Jallouli, M., and Costedoat, N. (2020) Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case–control study with hydroxychloroquine blood-level analysis. *Rheumatol* 59(12). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa157>
- Levi, D., and Carney, T. (2011). The effect of flankers on three tasks in central, peripheral, and amblyopic vision. *Comparative Study.* 10; 11(1):10. <https://doi: 10.1167/11.1.10>.
- Lobera, J. (2010) Discapacidad visual, guía didáctica para la inclusión en educación inicial y básica. Consejo Nacional de Fomento Educativo. http://www.educacionespecial.sep.gob.mx/2016/pdf/discapacidad/Documentos/Atencion_educativa/Visual/1discapacidad_visual.pdf
- Marmor, M., Mieler, W., Kellner, U., Lai, T., and Melles, R. (2016) Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine for retinopathy. *Am Acad Ophthalmol* 123:1386–1394. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2016.01.058>
- Martínez, L. Pérez, V., Estrada, V., Paau, R., Flores, Y., y Fuentes, A. (2017). Prevalencia de maculopatía por el uso de hidroxiclороquina en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes y factores de riesgo conocidos. [Tesis de posgrado, Universidad de San Carlos de Guatemala. <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2017/051.pdf>
- Muller, R. (2021). Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatology International*, 41:1189–1202. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04868-6>
- Ojeda, A., Miers, G. (2019). Toxicidad ocular por hidroxiclороquina. *Revista Paraguaya de Reumatología*; 5(2):63-69. <https://doi.org/10.18004/rpr/2019.05.02.63-69>

Petri, M., Elkhalfa, M., Li, J., Magder, L., and Goldman, D. (2020) Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Rthritis Rheumatol* 72(3):448–453. <https://doi: 10.1002/art.41121>. Epub 2020 Jan 7.

Rodríguez, J., Saez, J., y Rodríguez, F. (2014). Retinopatía por hidroxiclороquina: nuevas evidencias y recomendaciones. *Actualidad Médica*. 99(792):85–91. <http://dx.doi.org/10.15568/am.2014.792.re01>

ANEXO



Fuente; Imágenes multimodales de la maculopatía en ojo de buey inducida por hidroxycloroquina. [https://www.thelancet.com/article/S2665-9913\(19\)30040-2/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S2665-9913(19)30040-2/fulltext)