



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vicerrectoría De Investigación y Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional, General de División
"Manuel Ávila Camacho"

**MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS ASOCIADAS A ANTIMALÁRICOS EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA CENTRO MÉDICO NACIONAL GENERAL DE
DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA CAMACHO".**

Tesis para obtener el Grado de
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Vasconcelos Carrasco Luis Oscar.

Directores:

Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo.

Dr. Arreguín Reyes Roberto.

H. Puebla de Z. Septiembre 2021



Dictamen del comité de investigación.

7/6/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Lunes, 07 de junio de 2021

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS ASOCIADAS A ANTIMALÁRICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA CENTRO MÉDICO NACIONAL GENERAL DE DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA CAMACHO"**. que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-2101-059

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Impresor

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

Dictamen del comité de bioética.

7/6/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21018.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Lunes, 07 de junio de 2021

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

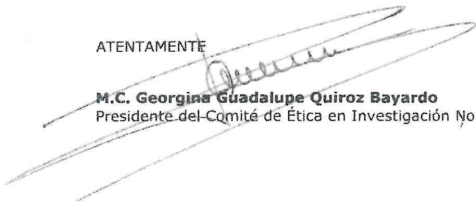
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS ASOCIADAS A ANTIMALÁRICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA CENTRO MÉDICO NACIONAL GENERAL DE DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA CAMACHO"**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLEDAD SOCIAL

Hoja de autorización de impresión de tesis.



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 30 de Agosto del 2021

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: - Roberto Arreguín Reyes
- María del Rayo Juárez Santiesteban

DE LA TESIS TITULADA: *Manifestaciones Oftalmológicas asociadas a antimaláricos en pacientes con Lupus eritematoso sistémico en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de División "Manuel Ávila Camacho"*
REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: *Luis Oscar Vasconcelos Carrasco*
DE LA ESPECIALIDAD:

Medicina Interna

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: *R-2021-2101-059*

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

DR. ROBERTO ARREGUÍN REYES
REUMATOLOGÍA
CÉD. PROF. 11979410
MAT. 99278484

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

30. Agosto. 2021

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban
Alta Especialidad
Mat. 1084612
E.P. 16702 C.B. 3223881

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Carta compromiso de residentes.



GOBIERNO DE
MÉXICO



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 30 de Agosto de 2021.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Lois Oscar Vasconcelos Carrasco, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina Interna de fecha 30 de agosto 2021 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Medicina Interna, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Manifestaciones Oftalmológicas asociadas a antimaláricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División "Manuel Ávila Camacho", el cual ha sido asesorado por el (los)

doctor

(es) Roberto Aragón Reyes y María del Rayo Juárez Sandoval en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Lois Oscar Vasconcelos Carrasco

Nombre y firma

Índice.

Resumen

1.Introducción.....	9
1.1. Antecedentes generales.....	9
1.2. Antecedentes específicos.....	26
1.2.1. Objetivo general.....	29
1.2.2. Objetivos específicos.....	29
2. Planteamiento del problema.....	31
3. Justificación.....	32
4. Material y métodos.....	33
4.1. Tipo de estudio.....	33
4.2. Ubicación espacio- temporal.....	33
4.3. Estrategia de trabajo.....	33
4.4. Marco muestral.....	34
4.4.1. Universo de estudio.....	34
4.4.2. Sujetos de estudio.....	34
4.4.3. Criterios de selección.....	35
4.4.3.1. Criterios de inclusión.....	35
4.4.3.2. Criterios de exclusión.....	35
4.4.3.3. Criterios de eliminación.....	35
4.5. Tipo de muestreo.....	35
4.6. Tamaño de la muestra.....	35
4.7. Variables y escalas de medición.....	36
4.7.1. Variables demográficas.....	36
4.7.2. Variables de estudio.....	36
4.8. Métodos de recolección de datos.....	38
4.9. Técnicas y procedimientos.....	38
4.10. Análisis de datos.....	38
4.11. Logística.....	38
4.11.1. Recursos Humanos.....	38
4.11.2. Recursos materiales.....	39
4.11.3. Recursos financieros.....	39
4.12. Aspectos éticos.....	39
5. Resultados.....	41
6. Discusión.....	72
7. Conclusiones.....	78
8. Bibliografía.....	80
9. Anexos.....	83

ÍNDICE ANALÍTICO

LES.	Lupus eritematoso sistémico.
ANA.	Anticuerpos antinucleares.
TLR.	Receptores tipo Toll.
DC.	Células dendríticas.
dsDNA.	ADN doble cadena.
LECS.	Lupus eritematoso cutáneo subagudo.
ACR.	Colegio Americano de Reumatología.
EULAR.	Liga Europea contra el Reumatismo.
SLICC.	Systemic Lupus International Collaborating Clinics.
MHC.	Complejo mayor de histocompatibilidad.
AAO.	Academia Estadounidense de Oftalmología.
OCT.	Dominio espectral de tomografía de coherencia óptica.
RPE.	Epitelio pigmetario retiniano.
PSD.	Desviación de patrón estándar.
CENETEC.	Centro Nacional de Excelencia y Tecnológica en Salud.
AR.	Artritis reumatoide.
DE.	Desviación estándar.
EM.	Error muestral.
CI.	Intervalo de confianza.
Coef. V.	Coeficiente de variación.

RESUMEN.

Manifestaciones oftalmológicas asociadas a antimaláricos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”.

Juárez Santiesteban María del Rayo¹, Arreguín Reyes Roberto², Vasconcelos Carrasco Luis Oscar³.

1. Médico Especialista en Inmunoalergología, Maestra en Ciencias Médicas e Investigación 2. Médico especialista en Nefrología adscrito a UMAE HE Puebla. 3. Residente de Cuarto año en Medicina Interna UMAE HE Puebla.

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multiorgánica que, de no recibir manejo adecuado, puede desarrollar complicaciones fatales. Existen muchas estrategias terapéuticas, pero los fármacos que han mostrado mayor beneficio en todos los pacientes, además de los esteroides, son los antimaláricos, sin embargo, estos fármacos no son inocuos y entre sus múltiples posibles efectos adversos el más importante, debido a su carga en la calidad de vida de los pacientes, es la maculopatía.

Objetivo: Describir las manifestaciones oftálmicas asociadas a antimaláricos en pacientes con LES en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y homodémico, en pacientes de la consulta externa de reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”, con LES que fueron tratados con antimaláricos, de entre 18 y 68 años de edad, que no se encontraran en período de gestación o puerperio y que no hubieran recibido tratamiento con antimaláricos para paludismo, una vez incluidos todos los pacientes se realizó el análisis estadístico mediante medidas de tendencia central y de dispersión con el programa SPSS.

Resultados: Se realizó el presente estudio con los pacientes pertenecientes a la consulta externa de reumatología de la UMAE HEP, de los cuales, 40 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, con una media de edad de 40.47 años y siendo en su mayoría mujeres(98%). De estos pacientes, 11 presentaron alteraciones oftalmológicas, pero solo 6(15%) presentaron

alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos. El antimalárico en todos los pacientes fue cloroquina a una dosis de 150 mg por día en el 100% de los pacientes con una dosis ponderal media de 2.7009. y una dosis acumulada media de 389.25.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en este estudio demuestran una alta frecuencia de alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos en el fondo de ojo, pero este es un hallazgo que sugiere una enfermedad avanzada, por lo que es probable que de realizar estudios de imagen, se encontrarían aún más casos. Es necesario implementar los protocolos de cribaje y seguimiento para los pacientes con consumo crónico de antimaláricos, haciendo hincapié en la importancia de los estudios de imagen como auxiliares para la confirmación del diagnóstico y más importantemente para la detección de casos precoces, con intención de disminuir el riesgo de discapacidad laboral y la carga psicosocial para el paciente, así como la carga económica que esto representa para el instituto.

1. Introducción.

1.1. Antecedentes generales.

Definición.

El lupus eritematosos sistémico (LES) es un desorden autoinmune, multiorgánico, crónico y potencialmente letal, que generalmente afecta a mujeres desde la pubertad hasta la menopausia, aunque puede presentarse en otros grupos demográficos (1).

Epidemiología

El LES es una enfermedad cosmopolita asociada a un riesgo aumentado de muerte prematura, si bien los datos estadísticos sobre su morbi-mortalidad varían ampliamente entre los distintos sitios geográficos. La incidencia anual en Estados Unidos oscila entre 2-7.6:100,000 habitantes y la prevalencia varía de 19-159:100,000 habitantes. En Europa tienen reportes de incidencia anual entre 1-4.9:100,000 y una prevalencia de 28-97:100.000.

En México, se cuenta con el registro de que aproximadamente 1.5 millones de personas padecen esta enfermedad, lo que se traduce a 20 casos por cada 100,000 habitantes, de los cuales el 90% son mujeres de entre los 20 y 45 años de edad (2).

El LES es más común en mujeres, particularmente entre la pubertad y la menopausia. La proporción mujer-hombre es de 3:1 en los niños y cambia a 9:1 entre la pubertad y la menopausia, llegando a 15:1 en algunas series.

El LES es más frecuente en ciertos grupos raciales y étnicos. Las personas de origen africano, en particular las que han migrado a América del Norte o Europa, tienen una mayor incidencia y prevalencia de LES que las de origen blanco del norte de Europa y tienden a desarrollar la enfermedad a una edad más temprana, con mayor riesgo de afectación renal grave (2).

Fisiopatología.

El LES es causado por una reacción autoinmune inapropiada de los sistemas innato y adaptativo a las partículas celulares que contienen ácido nucleico (autoantígenos), desencadenando la activación de linfocitos T y B autorreactivos (3). Sin embargo, la producción de anticuerpos contra estos

ácidos nucleicos (anticuerpos antinucleares (ANA)) es bastante común en la población general y no todas las personas que tienen ANA desarrollan LES, lo que sugiere que otros mecanismos deben promover la respuesta inapropiada (4).

Los determinantes clave de esta progresión incluyen factores de susceptibilidad genética que dan forma a la función inmunológica, el sexo y los factores estocásticos que afectan las respuestas a desencadenantes exógenos o endógenos (3). El haplotipo del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) 8.1 asociado con la susceptibilidad al LES incluye los alelos HLA-B8 y HLA-DR3 y un segmento corto de C4B.(1)

A continuación una tabla de algunas de las mutaciones asociadas a LES y su efecto patogénico.

Tabla 1. Funciones patogénicas de las variantes genéticas asociadas al LES.
Disponibilidad de autoantígenos
• Deterioro de la degradación del ácido nucleico: TREX1, DNASE1, DNASE1L3 y RNASEH2
• Mayor muerte celular: ATG5 y MSH5
• Eliminación de desechos de células dañada: FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, C1Q, C2 y C4A o C4B
Activación del sistema inmunológico innato
• Mayor producción de interferón tipo I: IRF5, IRF7, IFIH1, TREX1, RNASEH2, TNFAIP3, SLC15A4, RASGRP3 y FCGR2B
• Mayor respuesta al interferón tipo I: STAT4, TYK2 e IRF8
• Presentación de antígenos alterada: HLA-DR2 y HLA-DR3
Disfunción del sistema inmunológico adaptativo.
• Señalización de linfocitos alterada: PTPN22, BLK, LYN y BANK1
• Diferenciación de linfocitos alterada: PRDM1, ETS1, IKZF1 y TNFSF4
• Niveles elevados de factores linfocitarios: IL10 e IL21

Kaul A, Gordon C, Crow M et al. Systemic lupus erythematosus. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2(1).

Los autoantígenos que forman complejos con sus autoanticuerpos afines contribuyen a la activación de las células inmunitarias innatas a través de la captación de complejos mediada por el receptor Fc(o en el caso de las células B autorreactivas, la participación inicial del receptor del antígeno de las células B por los autoantígenos per se), con el componente de ácido nucleico de estos complejos tras el acoplamiento a los receptores intracelulares tipo Toll (TLR) con la posterior activación de la inmunidad innata y de células B (3).

Las células dendríticas (DC) desempeñan un papel central en la inmunidad adaptativa al activar las células B y T, incluyendo las formas autorreactivas. Pero su participación precisa no se ha esclarecido. En particular, la expansión de células T y plasmablastos con producción de autoanticuerpos depende de las DC, lo que indica su papel en la promoción de respuestas humorales extrafoliulares en el LES (3).

Las DC están relacionadas con la maduración extrafoliular de las células B, específicamente, las DC esplénicas que se encuentra en la zona marginal, que expresan el receptor inhibitorio de CD 28, que tiene la capacidad única de iniciar respuestas de células B extrafoliulares dependientes de células T (3).

Las DC plasmocitoides producen grandes cantidades de interferones de tipo I (IFN) en respuesta a los complejos inmunes que contienen ácido nucleico, Estimulando la producción de IFN gamma. El aumento en esta actividad de citocinas se asocia a una alza en los niveles de autoanticuerpos y a la gravedad del LES (3).

La tolerancia de las células B es defectuosa en el LES, como en la eliminación de las células B inmaduras autorreactivas. La tolerancia aberrante, combinada con BCR mejorada, TLR y la señalización del receptor BAFF operativo en el lupus promueve la activación y supervivencia de las células B autorreactivas. Las células T CD4 regulan las respuestas de las células B y también se infiltran en los tejidos diana con función efectora, lo que provoca daño tisular, con defectos determinados genéticamente en la regulación de la tolerancia y la señalización del receptor que también contribuyen a su activación (3).

Las anomalías combinadas de las células T y B en el LES dan como resultado la producción de autoanticuerpos patógenos, que junto con la fijación del complemento, inician la migración y activación de macrófagos infiltrantes de tejido que promueven la respuesta inflamatoria, que provocará un aumento en la concentración de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-18 y TNF- α con la lesión tisular resultante (3).

Existen muchos autoanticuerpos asociados a LES, aunque algunos se presentan también en otras patologías, los más específicos de LES en comparación con otros trastornos autoinmunes son: los anticuerpos anti-Smith

(Sm), que se dirigen contra un componente de los espliceosomas y anticuerpos anti-ADN doble cadena (dsDNA) (5).

Algunos autoanticuerpos se asocian con mayor menor especificidad a determinadas manifestaciones clínicas de LES, pero la positividad para un anticuerpo específico no significa necesariamente que un determinado órgano se verá afectado (1).

Tabla 2. Especificidades de los anticuerpos con ciertos órganos
LES neuropsiquiátrico: proteínas ribosomales-P (proteínas fosforiladas del complejo ribosómico) y antígenos neuronales.
Nefritis lúpica: C1q, dsDNA y Sm.
Lupus cutáneo subagudo y síndrome de Sjögren secundario: Ro y La.
Enfermedad pulmonar intersticial y síndrome del pulmón encogido: ribonucleoproteína U1 y Ro.
Artritis lúpica: Sm
Leucocitopenia: dsDNA
Síndrome antifosfolípido: protrombina y β 2-glicoproteína 1
Bloqueo cardíaco fetal congénito y lupus neonatal: Ro.

Kaul A, Gordon C, Crow M et al. Systemic lupus erythematosus. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2(1).

Cuadro clínico.

Dada su afección multiorgánica, el cuadro clínico puede ser muy variado, desde solo síntomas generales, como debilidad, fatiga, fiebre, pérdida de peso, hasta alteraciones organo-específicas (1).

Manifestaciones mucocutáneas: Lupus eritematoso cutáneo agudo en un 60-80 % de los casos. Forma limitada: eritema (*rash*) malar, además de las mejillas y el puente de la nariz, los cambios pueden localizarse en la frente, alrededor de los ojos, cuello y escote, y se agravan con la luz solar. La fotosensibilidad suele manifestarse en las primeras 24 h de la exposición. Los cambios persisten durante largo tiempo y pueden adoptar una distribución generalizada y también pueden manifestarse como lesiones maculopapulares, foliculares, formación de ampollas, o asemejarse a la necrólisis epidérmica tóxica. En la etapa activa de la enfermedad a menudo se producen úlceras en la mucosa oral o nasal, generalmente indoloras (1).

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) en ~20 % de los casos. Los cambios aumentan o se producen bajo la influencia de la luz solar adoptando una distribución concéntrica, a menudo en forma de erupciones sobreelevadas con centro claro o erupciones foliculares descamativas (similares a las psoriásicas), generalmente en el cuello, los hombros, el tórax. No dejan cicatrices, pero pueden dejar trastornos de la pigmentación y telangiectasias (1).

Lupus eritematoso cutáneo crónico (lupus discoide): mayoritariamente limitado a la piel, aunque se desarrolla en ~25 % de los pacientes. Los cambios discoideos se presentan con mayor frecuencia en el cuero cabelludo, rostro, cuello y orejas, dejando cicatrices deformantes (1).

Otras lesiones cutáneas no específicas: alopecia y cabello ralo, liquen mixodematoso, trastorno atrófico de la piel (anetodermia), eflorescencia pustulosa (1).

Cambios de origen vascular: suelen deberse a vasculitis y/o microtrombosis; síndrome de Raynaud (en un 15-40 % de los pacientes), livedo reticular, úlceras, necrosis, urticaria, eritema palmar, telangiectasias periungueales, eritromelalgia, "equimosis" que se asemejan a una astilla clavada debajo de las uñas (son microtrombosis), nódulos de Osler y lesiones de Janeway (1).

Manifestaciones musculoesqueléticas: artralgias y/o mialgias (migratorias, de carácter variable, sobre todo en las articulaciones de manos y rodillas, en >2/3 de pacientes); tendinitis y tenosinovitis. Generalmente no se observan daños de las estructuras articulares ni deformidades (la artropatía de Jaccoud es una forma rara de artropatía que cursa con deformidad articular, pero a diferencia de la artritis reumatoide, infrecuentemente cursa con erosiones); osteoporosis, osteonecrosis (1).

Manifestaciones renales (nefritis lúpica): se desarrollan en ~50 % de los pacientes, principalmente como resultado del depósito de inmunocomplejos. La nefritis lúpica puede cursar como una glomerulonefritis crónica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal aguda, reducción progresiva de la tasa de filtrado glomerular, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, o menos frecuentemente como acidosis tubular renal distal, a menudo con hiperpotasemia (1).

Manifestaciones respiratorias: pleuritis seca o exudativa (en ~50 % de los pacientes); raramente neumonía intersticial linfoidea aguda, que presenta una mortalidad de hasta el 50 %, y los pacientes que sobreviven desarrollan insuficiencia respiratoria grave de tipo restrictivo; hemorragia alveolar difusa; fibrosis pulmonar intersticial crónica; hipertensión pulmonar (1).

Manifestaciones cardiovasculares: pericarditis exudativa (en 50 % de los pacientes, recurrente y raramente crónica), lesiones valvulares que cursan con disfunción moderada y endocarditis no infecciosa (endocarditis de Libman-Sacks), miocarditis (poco frecuente y normalmente asintomática, generalmente detectada como una contractilidad miocárdica globalmente deprimida en ecocardiografías realizadas por taquicardia inexplicable o cambios inespecíficos del segmento ST y onda T; pueden producirse trastornos de la conducción); hipertensión arterial (como resultado de la afectación renal o como complicación de la corticoterapia), aumento del riesgo de aterosclerosis prematura y enfermedad coronaria (1).

Manifestaciones neurológicas:

Sistema nervioso central: Meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, dolor de cabeza, trastornos del movimiento, mielopatía, trastornos convulsivos, estado confusional agudo, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, trastorno del estado de ánimo, psicosis (6).

Sistema nervioso periférico: Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía autónoma, mononeuropatía, miastenia gravis, neuropatía craneal, plexopatía, polineuropatía (6).

Manifestaciones hematológicas: linfadenopatías en ~50 % de los pacientes (en general localizadas en el cuello, axilas y región inguinal). Se trata de adenopatías de hasta varios centímetros, generalmente blandas, no dolorosas ni adheridas a planos profundos; esplenomegalia, rara vez púrpura trombótica trombocitopénica secundaria (1).

Manifestaciones digestivas: disfagia (infrecuente, suele deberse a trastornos de la motilidad esofágica), hepatomegalia (en un ~50 % de los pacientes, puede ser en forma de hepatitis autoinmune), enteropatía perdedora de proteínas, peritonitis aséptica, vasculitis/trombosis de los vasos mesentéricos y pancreáticos (1).

Diagnóstico.

Esta compleja presentación clínica y patogénesis hace que el LES sea una enfermedad difícil de comprender y definir. Los criterios de clasificación son esenciales para la identificación de grupos relativamente homogéneos de pacientes para su inclusión en estudios de investigación y ensayos. Los criterios de clasificación de LES revisados de 1982 del American College of Rheumatology (ACR) y su revisión de 1997 se han utilizado en todo el mundo. Se describen en el LES la disminución de los niveles de los componentes del complemento sérico C3 y C4 o las pruebas de anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I, entraron en la práctica clínica habitual. Una mejor comprensión de la participación de ciertos sistemas, como las anomalías mucocutáneas, llevó a cuestionar si algunos de los criterios contados de forma independiente eran de hecho manifestaciones del mismo fenómeno. Los criterios de clasificación de 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) abordaron muchos de estos problemas. Se agregaron manifestaciones mucocutáneas y neuropsiquiátricas, hipocomplementemia y nuevas pruebas de anticuerpos antifosfolípidos; y se perfeccionaron las definiciones de los criterios. Los criterios SLICC enfatizaron que el LES es principalmente una enfermedad de autoanticuerpos, que requiere al menos un criterio inmunológico para estar presente, y categorizaron la nefritis probada histológicamente compatible con LES como suficiente para la clasificación, si ANA o anticuerpos contra dsDNA estaban presentes. Los criterios de clasificación de LES existentes funcionan mejor en pacientes con enfermedad de larga duración que en LES de nueva aparición, y existe un reconocimiento

y una demanda cada vez mayores de que los sujetos con LES temprano se incluyan en estudios y ensayos clínicos (7).

Se han propuesto los criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) / ACR de 2019. El objetivo de este proyecto fue mantener la especificidad similar los criterios ACR 1997(93%), pero aumentar la sensibilidad de tal manera que sea comparable con los criterios previos de SLICC (97%) (7). A continuación se muestran los criterios de clasificación para LES de la EULAR, 2019.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de LES de la EULAR, 2019.

Criterio de entrada: ANA > 1:80 en células HEp-2 o test equivalente.	
Si ANA (-) no se clasifica como LES, pero no excluye el diagnóstico. Si ANA (+) se aplican los criterios adicionales.	
Criterios adicionales: Aparición de 1 criterio al menos en 1 ocasión, no de forma simultánea. Para clasificar como LES, se requiere al menos 1 criterio y más de 10 puntos. En cada dominio se toma en cuenta el criterio con mayor puntuación.	
Criterios clínicos:	Criterios Inmunológicos:
Constitucionales: Fiebre, 2 puntos	Hematológicos: Anticuerpos(Ac.) Anticardiolipina o Ac. BetaGP1 o Anticoagulante lúpico, 2 puntos
Hematológicos: Leucopenia, 3 puntos Anemia hemolítica, 4 puntos Trombocitopenia, 4 puntos	Hipocomplementemia: Disminución de C3 o C4, 3 puntos Disminución de C3 y C4, 4 puntos
Neuropsiquiátricos: Delirio, 2 puntos Psicosis, 3 puntos Convulsiones, 5 puntos	Ac. Específicos de LES: Ac. Anti dsDNA o Ac antiSmith, 6 puntos
Mucocutáneos: Alopecia no cicatricial, 2 puntos Úlceras orales, 2 puntos Lupus discoide, 4 puntos Lupus cutáneo agudo, 6 puntos	
Serositis: Derrame pleural o pericárdico, 5 puntos Pericarditis aguda, 6 puntos	
Musculoesquelético: Artritis y artralgiás, 6 puntos	
Renales: Proteinuria >0.5g/L en 24 hrs, 4 puntos Biopsia Renal reporta clase II o V, 8 puntos Biopsia renal reporta clase III o IV, 10 puntos	

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(9):1151-1159.

Tratamiento.

El tratamiento del LES está dirigido a tres objetivos principales: controlar los síntomas, para mejorar la calidad de vida, disminuir el daño asociado a actividad de la enfermedad y disminuir la morbilidad a largo plazo, así como la mortalidad (1).

Las medidas terapéuticas iniciales para las manifestaciones no renales abarcan desde medidas no medicamentosas, como disminuir la exposición a la luz solar, hasta medidas medicamentosas con esteroides, micofenolato de mofetilo y otros inmunosupresores.

Para las manifestaciones renales hay protocolos ya establecidos de tratamiento dependiendo de la clase histológica de la lesión en cuestión, como el esquema del National Institute of Health o el del grupo Eurolupus, cuyo detalle y seguimiento sobrepasa los objetivos del presente trabajo (1).

En el tratamiento de mantenimiento de todos los paciente con LES, el fármaco que siempre debe estar presente, como fue demostrado en el estudio LUMINA, son los antimaláricos (14).

Tiene aproximadamente 400 años desde que los antimaláricos comenzaron a usarse para el tratamiento del paludismo, siendo extraído de la raíz de quinina hasta aproximadamente hace 100 años, cuando empezaron a producirse sintéticamente. En 1934, el laboratorio Bayer sintetizó la cloroquina, sin embargo, en su momento fue considerada muy tóxica, por lo que se detuvo su uso, hasta las últimas décadas. Se ha demostrado que una variedad de medicamentos antimaláricos son eficaces para las enfermedades reumáticas sistémicas, tras notar que a los soldados americanos con padecimientos reumatológicos tratados por paludismo, tenían mejoría en síntomas articulares (8).

Actualmente, tres de estos fármacos se utilizan principalmente debido a su perfil de seguridad.

Dentro de los antimaláricos se encuentran la quinacrina, la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ), que son derivados de la 4-aminoquinolina. Son estructuralmente similares, y solo se diferencian por el reemplazo de un grupo etilo en la CQ con un grupo hidroxietilo en HCQ. La HCQ comprende el 95 por ciento de todas las recetas de antipalúdicos para enfermedades reumáticas a nivel global (9).

La quinacrina incorpora la estructura de la cloroquina pero es un compuesto de 9-aminoacridina. Provoca un color de piel amarillento con el tratamiento a largo plazo y ya no está disponible comercialmente en la mayoría de los países (9).

Farmacocinética.

Hay varios factores que influyen en la farmacocinética de los antimaláricos: variación de un individuo a otro, los estados patológicos que pueden afectar el metabolismo (Aumento de la unión a proteínas en pacientes con artritis reumatoide activa), pueden observarse diferencias metabólicas entre agentes incluso con compuestos tan estructuralmente similares como la cloroquina y la hidroxicloroquina (10).

La absorción oral de los medicamentos antimaláricos promedia alrededor del 70 por ciento, mejora al ingerirse acompañados de alimentos ricos en grasa y proteínas y no se ve afectada por la diarrea. La vida media de absorción es de 3-6 horas con un tiempo de retardo de algo más de 30 minutos. La vida media terminal de la cloroquina y la HCQ es de uno a dos meses. Se unen a proteínas plasmáticas en un 50-60% y en menor medida a plaquetas (10).

El enantiómero (S) de HCQ (50% del producto comercial) tiene una mayor biodisponibilidad pero una vida media más corta que el enantiómero (R) y es prometedor para la formulación como un producto más potente con menos potencial de toxicidad ocular (11).

Los antimaláricos tienen un alto volumen de distribución (>100 L / kg), por lo que tienden a formar depósitos tisulares, principalmente en músculo, hígado, bazo, riñón, pulmón, glándulas suprarrenales e hipofisarias. CQ y HCQ tienen

alta afinidad por la melanina, concentrándose preferentemente en piel(principalmente epidermis) y en los ojos.

La CQ se une al tejido corneal con más avidéz que la HCQ (11). La concentración en sangre total es varias veces mayor que en el plasma debido a la acumulación en las células sanguíneas (las 3 líneas), lo que está relacionado con el mecanismo de acción. Las concentraciones en los órganos sólidos son hasta 1000 veces mayores que en el plasma (11).

Metabolismo y excreción.

Los antimaláricos se excretan lentamente, La vida media de CQ varía de 20-60 días y de la HCQ 40-50 días. Debido a la liberación lenta del compartimento tisular, el fármaco puede detectarse en la orina incluso varios años después del final de la terapia (8).

Su principal vía de excreción es renal. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal, la vida media del fármaco se prolonga y necesitan un ajuste de dosis. Los riñones eliminan CQ sin cambios en 40 a 70%, con secreción activa como mecanismo predominante. Los derivados activos de CQ (monodesetilcloroquina y bisdesetilcloroquina) son productos del metabolismo hepático del 25-40% restante del fármaco, mientras que una pequeña cantidad (5-10%) se excreta en las heces. Curiosamente, el sistema del citocromo P450 está involucrado en el metabolismo de HCQ a desetilcloroquina, desetilhidroxiclороquina y bisdesetilhidroxiclороquina (8).

Mecanismos de acción.

Los antimaláricos modulan las respuestas inmunitarias a través de varios mecanismos. Inhibe los receptores tipo toll 7 y 9 en las células dendríticas, inhibiendo la producción de interferón-alfa. Se ha demostrado que los antimaláricos contrarrestan el efecto de los oxidantes extracelulares de los neutrófilos, sin reducir el recuento de células de neutrófilos, y alterar el calcio dependiente del receptor de células T la señalización dentro de las células T y, por lo tanto, el procesamiento de antígenos. También inducen preferentemente la apoptosis de un subconjunto de células T efectoras al

inhibir la autofagia: un mecanismo que se está explorando mediante el uso de altas dosis de HCQ en ensayos de oncología. La HCQ aumenta el pH intracelular vacuolar e interfiere con la función lisosomal, afectando el procesamiento de péptidos antigénicos necesarios para desencadenar respuestas autoinmunes (12).

El efecto inmunomodulador de la CQ se manifiesta por el bloqueo de la presentación de antígenos. Las células presentadoras de antígeno normalmente especializadas (células dendríticas, monocitos y macrófagos) con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II presentan antígenos extraños y autoantígenos para las células T. Los antimaláricos alteran este proceso en varias etapas. Se alteran los procesos internos de preparación de antígenos, para conectarse a la molécula del MHC y transportarlo a la superficie celular (12).

Antipalúdicos y citocinas proinflamatorias.

Los estudios in vitro han demostrado el efecto inhibitorio de la CQ sobre la secreción de citocinas proinflamatorias, que incluyen TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IFN- α y γ . Estos resultados también se reflejaron in vivo. En pacientes con LES, la terapia con CQ en 3 meses provocó una reducción significativa en las concentraciones séricas de IL-6, IL-18 y TNF- α . Los resultados observados en la cohorte estadounidense multiétnica de pacientes con LES (LUMINA) mostraron una mejoría significativa durante la terapia con HCQ, que se correlacionó con una disminución de los niveles séricos de IFN- α . El efecto observado en pacientes y estudios experimentales está causado por la alteración de los lisosomas y también por la modulación de la actividad quinasa en las vías involucradas en la producción de citocinas (13).

Indicaciones.

Las indicaciones para el uso de antimaláricos se están expandiendo: se utiliza cada vez más en trastornos dermatológicos fotosensibles como el lupus discoide y la porfiria cutánea tardía. La experiencia con HCQ y su perfil de seguridad favorable ha favorecido su uso en trastornos inflamatorios

pediátricos. como la artritis idiopática juvenil, el lupus discoide y el LES. Se utiliza ocasionalmente en la enfermedad pulmonar intersticial pediátrica como tratamiento Off label (12).

A la luz de resultados de estudios como LUMINA (14), el uso de antimaláricos en pacientes con LES es cada vez más común. Un estudio encontró que hasta el 50% de los pacientes con LES recibieron HCQ, y esta tasa aumentó hasta el 90% en los centros terciarios a raíz de los resultados de dicho estudio y otros similares, pues han demostrado marcada mejoría de la sobrevida y disminución de la comorbilidad asociada (15).

Actualmente está recomendado por las guías internacionales su uso en todos los paciente con LES, en la actualización del manejo de LES de la EULAR, 2019 aparece con un nivel de evidencia 1b, recomendando el uso de HCQ a una dosis de 6.5 mg/kg/día y sugiriendo el uso de quinacrina como alternativa (16).

Contraindicaciones.

Existen relativamente pocas contraindicaciones para los antimaláricos. El fabricante los enumera de la siguiente manera: hipersensibilidad conocida a los compuestos de 4-aminoquinolona, maculopatía preexistente y embarazo. El uso de antimaláricos en el embarazo es controvertido; aunque se sabe que la HCQ atraviesa la placenta, se ha asociado con mejores resultados para la madre y el niño en el contexto del LES materno. Un estudio de cohorte demostró una menor morbilidad neonatal en madres con LES al reducir la tasa de prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino. Esto ha llevado a la recomendación de algunos autores de continuar con antimaláricos durante el embarazo y la lactancia (17).

Efectos adversos.

Si bien los posibles efectos adversos asociados a antimaláricos son diversos, es infrecuente observarlos con las dosis que se utilizan para padecimiento reumatológicos, en contraposición con su uso para paludismo, en donde se

usan dosis más altas en intervalos más cortos. A continuación se describen brevemente algunos (8).

Gastrointestinales: Disminución del apetito, náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal y pirosis. Siendo el más común el malestar gastrointestinal inespecífico, que puede ser lo suficientemente grave como para causar pérdida de apetito. Ocurre con más frecuencia cuando se usa CQ (20%) que HCQ (10%). Los antimaláricos no causan ulceraciones ni trastornos del tracto gastrointestinal que pongan en peligro la vida. Los síntomas gastrointestinales notificados pueden ser temporales o ceder cuando se reduce la dosis (8).

Piel: La hiperpigmentación en piel y mucosas es uno de los efectos secundarios más comunes, presente en hasta un 10-30% de los pacientes que reciben el fármaco. Es de color gris azulado a violeta intenso, se localiza en la cara, paladar duro, antebrazos y pantorrillas. Las lesiones cutáneas persisten durante varios meses después de la interrupción del tratamiento.

Se desconoce el mecanismo exacto, pero se sospecha que los antipalúdicos estimulen los melanocitos de forma directa. Los apéndices de la piel también tienden a estar ocupados. El cabello puede sufrir despigmentación y en las uñas se pueden formar líneas transversales. En un 3-10% puede haber reacciones de hipersensibilidad cutánea (18).

Sistema nervioso: Son infrecuentes, pero puede haber cefalea, pesadillas, mareos y tinnitus. Estos síntomas pueden desaparecer espontáneamente en unas pocas semanas o reduciendo la dosis. Con mucha menos frecuencia se notificaron convulsiones, psicosis, ataques de pánico (8).

Cardíacos: En dosis terapéuticas puede causar depresión del segmento ST, inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT en reposo. El daño cardíaco es sintomático solo en etapas tardías con dosis acumuladas altas (pacientes con bloqueo AV: después de un promedio de 7 años / 720 g; pacientes con miocardiopatía: después de un promedio de 14 años / 1640 g). La cardiotoxicidad de la EA también puede manifestarse como insuficiencia

cardíaca. La miocardiopatía tóxica puede ser reversible si se detecta en una etapa temprana (8).

Toxicidad oftálmica: Puede afectar el cuerpo ciliar, de la córnea y de la retina. Lo más frecuente son los depósitos corneales, que además de fotosensibilidad, pueden producir alteraciones de la visión, como halos, pero por lo general sin cambios en la agudeza visual. Este efecto secundario es raro con HCQ a una dosis menor de 400 mg/día y un poco más común con CQ.

Los depósitos corneales no son una contraindicación para la continuación del tratamiento y, por lo general, se resuelven entre 1.5 y 2 meses después de interrumpido (18). El efecto adverso más temido es la toxicidad retiniana, con una prevalencia general de retinopatía por HCQ del 7,5%, pero aumenta alrededor de 20% después de 20 años de terapia, no existen estudios que evalúen la prevalencia con el uso de cloroquina, particularmente desde que no es el principal antimalárico recomendado (19).

El mecanismo de toxicidad de CQ y HCQ no se comprende bien. EL uso experimental de dosis elevadas ha mostrado efectos agudos sobre el metabolismo de las células retinianas, pero no está claro como estos efectos metabólicos a corto plazo se relacionan con el daño lento y crónico que caracteriza el estado clínico de toxicidad. La unión a la melanina al epitelio pigmentado retiniano puede servir para concentrar los agentes y contribuir o prolongar sus efectos tóxicos, sin embargo, la unión de la melanina también podría servir como mecanismo para eliminar agentes tóxicos de los sitios intracelulares de daño (20).

En estudios con animales se ha observado daño a la retina interna y externa tras la exposición a CQ, pero un trabajo reciente sugiere que la retina interna no se daña significativamente a medida que se desarrolla la toxicidad del HCQ humano (20). En la práctica clínica, el daño principal es en los fotorreceptores y como el núcleo externo La capa degenera, hay una alteración secundaria del epitelio pigmentado retiniano. No se conocen características anatómicas de la retina y del epitelio pigmentado retiniano que se correlacionen

específicamente con los patrones parafoveales o extramaculares de daño a medida que se desarrolla la toxicidad de CQ y HCQ (20). El Royal College of Ophthalmologist en su guía de práctica clínica de enero del 2020, recomienda el uso de una clasificación de severidad, basada en la realizada por el grupo de trabajo de Marmor (22):

Tabla 4. Severidad de la maculopatía secundaria a antimaláricos.

SEVERIDAD	Campo visual 10-2	Autofluorescencia de fondo de ojo	de SD OCT
LEVE	Déficits inespecíficos del campo visual / pérdida focal del campo visual PSD <3dB.	Señal de aumento sutil en la distribución parafovea o pericentral.	Cambios sutiles en la retina externa.
MODERADA	Escotoma de anillo incompleto PSD 3-10dB.	Aumento significativo de la señal en la distribución parafovea o pericentral. La pérdida de RPE (señal reducida) también puede estar presente en menos de 2 cuadrantes.	Cambios estructurales retinianos externos significativos con adelgazamiento.
SEVERA	Escotoma en anillo completo con o sin pérdida de sensibilidad en la fijación PSD > 10dB.	Señal reducida en más de 2 cuadrantes indicativo de daño del RPE.	Alteración de la retina externa y el EPR, con adelgazamiento retiniano difuso y detritos retinianos externos. Puede haber edema macular cistoide y membrana epirretiniana.

Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. Archives of Ophthalmology. 2012;130(4):461-9.

Factores de riesgo para el desarrollo de maculopatía secundaria al uso de antimaláricos.

La suma de los factores de riesgo puede proporcionar una estimación del riesgo para un individuo determinado. Algunos factores de riesgo se pueden prevenir: el más importante de ellos es la dosificación adecuada de antimaláricos, especialmente CQ (21). La Academia Americana de Oftalmología (AAO) en sus recomendaciones del 2016 definieron los factores de riesgo principales sobre la base de nuevos datos de un estudio epidemiológico histórico de 2361 pacientes que habían usado HCQ de forma continua durante más de 5 años. La prevalencia general de retinopatía por HCQ en este estudio fue del 7,5%, pero aumentó a alrededor de 20% después de 20 años de terapia. Los principales factores de riesgo enumerados por la AAO 2016 incluyen dosis de HCQ > 5,0 mg / kg de peso corporal o dosis de CQ > 2,3 mg / kg de peso corporal, duración del uso > 5 años (asumiendo que

no hay otro riesgo factores), insuficiencia renal (definida como una tasa de filtración glomerular reducida), uso de tamoxifeno y enfermedad macular previa (21).

Tabla 5. Pacientes considerados en el grupo de alto riesgo de maculopatía secundaria al uso de antimaláricos, de la AAO .

Al menos 1 de los siguientes criterios:

- Tratamiento con CQ o HCQ > 5 años de duración.
- Dosis de HCQ > 5 mg/kg/día o CQ > 3 mg/kg/día.
- Enfermedad renal o hepática significativa.
- Maculopatía preexistente debido a otra etiología.
- Edad > 60 años.
- Obesidad.
- Dosis acumulada de HCQ de 1000 g.

Marmor M, Kellner U, Lai T, Melles R, Mieler W. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394.

Esto contrasta con las últimas recomendaciones en la guía de práctica clínica de la CENETEC, cuya última actualización se ha quedado un poco rezagada, pues fue publicada en 2010. En dicha guía los límites son más permisivos, poniendo como dosis tope 6.5mg/kg/día para HCQ y 3 mg/kg/día para CQ (23).

Cribaje de maculopatía secundaria a antimaláricos.

La detección inicial es sugerida por las directrices de la AAO de 2011 y 2016 dentro de un año de haber comenzado con HCQ o CQ, y por los fabricantes antes de comenzar con antimaláricos para excluir maculopatías preexistentes, con exploración de campos visuales y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) recomendados al inicio del estudio en los criterios de 2016 si se encuentran anomalías (21).

Por otra parte el Royal College of Reumatology no recomendaba la detección inicial, a menos que hubieran síntomas visuales cuando se inicia HCQ / CQ, o si el paciente ha sido derivado por un oftalmólogo.

No existe una guía específica sobre las pruebas que los oftalmólogos deben realizar en este contexto (agudeza visual, examen del fondo de ojo, examen del campo visual, etc.). El asesoramiento y la práctica difieren en los diferentes centros. Si el paciente es referido para una revisión oftálmica, se realiza un cribado funcional y preferentemente basado en imágenes (21).

Las guías más recientes han favorecido las pruebas objetivas siempre que sea posible (SD-OCT, autofluorescencia de fondo de ojo, Electro-retinograma multifocal [mfERG]), aunque las pruebas subjetivas (análisis del campo

visual) siguen siendo de gran valor; los datos sugieren que los escotomas sutiles en los campos visuales a 10-2 pueden ser evidentes antes de que los cambios estructurales se vean en SD-OCT. Las pautas sugieren que al menos una prueba objetiva debe confirmar los hallazgos de las pruebas subjetivas antes de realizar un diagnóstico de retinopatía por antimaláricos. Las pruebas de cuadrícula de Amsler, las pruebas de visión del color, la angiografía con fluoresceína, el electro-retinograma de campo completo, la OCT de dominio temporal y la fotografía del fondo de ojo se han eliminado de los protocolos recomendados para la detección, ya que no se consideran lo suficientemente sensibles o específicos para detectar una enfermedad temprana. Hay nuevas tecnologías que puede proporcionar una evaluación estructural objetiva más sensible (imágenes de óptica adaptativa) y una evaluación funcional (microperimetría), aunque estas son esencialmente herramientas de investigación en este momento y no están ampliamente disponibles ni validadas para fines de detección (24).

La guía de práctica clínica de la CENETEC sugiere valoración oftalmológica al inicio de la terapia con antimaláricos, posteriormente a los dos años y posteriormente anual para los pacientes en grupo de bajo riesgo, mientras que para los pacientes de alto riesgo, sugiere valoración hasta cada 6 meses (23).

1.2. Antecedentes específicos.

Hay reportes de casos publicados desde 1959, pero los primeros estudios que hablan de prevalencia aparecen hasta la década de los ochentas (25).

En 1983 Rynes, publica un estudio en Nueva York, con el objetivo de demostrar la prevalencia de retinopatía por antimaláricos, en el que reporta que de 99 pacientes con artritis reumatoide y LES, que tomaban hidroxiquina, 4 desarrollaron alteraciones retinianas tras un año (25).

En 2010 Wolfe y Marmor publicaron un estudio estadounidense, cuyo objetivo era evaluar el riesgo y la prevalencia de retinopatía por hidroxiquina, de 3.995 pacientes con artritis reumatoide o LES, que habían usado HCQ. Se documentó toxicidad definitiva o probable en sólo el 0,65% (intervalo de confianza del 95%: 0,31-0,93). El riesgo de toxicidad fue bajo en los 7 años iniciales de exposición y fue aproximadamente 5 veces mayor después de 7 años de uso (o exposición total de 1,000 g). La toxicidad no estuvo relacionada con la edad, el peso o la dosis diaria (26).

En 2014, en Estados Unidos, Melles y Marmor publican un nuevo estudio, con el objetivo de reevaluar la prevalencia y los factores de riesgo de toxicidad retiniana por hidroxiquina y determinan los niveles de dosificación que faciliten el uso seguro del fármaco. Fue un estudio retrospectivo de casos y controles de 2361 pacientes que habían usado hidroxiquina de forma continua durante al menos 5 años según los registros de la farmacia y que fueron evaluados con pruebas de campo visual o dominio espectral y tomografía de coherencia óptica.

Resultados: El peso corporal real predijo el riesgo mejor que el peso corporal ideal y se utilizó para todos los cálculos. La prevalencia de retinopatía fue del 7,5%, pero varió con el consumo diario (OR, 5,67; IC del 95%, 4,14-7,79 para > 5,0 mg / kg) y con la duración del uso (OR, 3,22; IC del 95%, 2,20 -4,70 para > 10 años). Para un consumo diario de 4.0 a 5.0 mg / kg, la prevalencia de toxicidad retiniana se mantuvo por debajo del 2% durante los primeros 10 años de uso, pero aumentó a casi el 20% después de 20 años de uso. Otros factores de riesgo importantes incluyen enfermedad renal (razón de probabilidades, 2.08; IC del 95%, 1.44-3.01) y terapia concurrente con citrato de tamoxifeno (OR, 4.59; IC del 95%, 2.05-10.27) informaron una prevalencia del 7,5% a los 5 años en usuarios de hidroxiquina basado en 10-2 campo visual y OCT.

Conclusión: La retinopatía por hidroxiquina es más común de lo que se reconocía anteriormente, especialmente en dosis altas y de uso prolongado. Si bien este estudio no identificó una dosis completamente segura, el consumo diario de 5.0 mg / kg de peso corporal real o menos se asocia con un riesgo bajo hasta por 10 años. La frecuencia de toxicidad ocular por

antipalúdicos es alta en este estudio, asociado principalmente a hipertensión arterial y nefropatía (19).

En 2014, un estudio descriptivo, retrospectivo, homodémico, publicado por la sociedad canaria de oftalmología, en España (Rodríguez Gil y cols.) reportó que de 97 pacientes con consumo de antipalúdicos, el 16,5% presentó datos de queratopatía y 20.6% presentó datos de maculopatía, 28% presentó maculopatía secundaria demostrada por OCT, de los cuales 76% consumían HCQ, con una dosis media 309.5 mg/día y el 22% restante, CQ sin dosis media especificada. Conclusión: La frecuencia de toxicidad ocular por antipalúdicos es alta en este estudio, asociado principalmente a hipertensión arterial y nefropatía. Es importante la realización de pruebas diagnósticas para evitar lesiones retinianas irreversible (27).

En México el único estudio es del hospital universitario de Nuevo León, en 2020, ambispectivo, observacional, descriptivo y comparativo. Evaluaron a 544 pacientes. Con el objetivo de evaluar la prevalencia general en población mexicana del norte del país. La prevalencia global de retinopatía fue 6.25% (n= 34), en el grupo de HCQ y cloroquina (CQ) fue 2.0% (n = 8) y 18.60% (n = 26) respectivamente.

Conclusión: La HCQ es el fármaco que se prescribe con mayor frecuencia. La CQ es la responsable del mayor número de casos de retinopatía, lo cual puede estar relacionado en parte a que tiene más años de uso y mayor porcentaje de casos con dosis altas. Los patrones de toxicidad se relacionan con la literatura siendo el parafoveolar más frecuente en la población hispana (28).

Tabla 6. Antecedentes específicos.

Tipo de estudio	Autor	Diseño de estudio	N	Resultados	Conclusiones
Toxicidad ocular por antipalúdicos. Caracterización demográfica en nuestra serie de pacientes	Rodríguez Gil y cols.	Retrospectivo (2014)	97	El 16,5% presentó datos de queratopatía y 20.6% presentó datos de maculopatía, 28% presentó maculopatía secundaria demostrada por OCT, de los cuales 76% consumían HCQ, con una dosis media 309.5 mg/día y el 22% restante, CQ sin dosis media especificada.	La frecuencia de toxicidad ocular por antipalúdicos es alta en este estudio, asociado principalmente a hipertensión arterial y nefropatía. Es importante la realización de pruebas diagnósticas para evitar lesiones retinianas irreversibles.
Ophthalmologic Safety of Long-Term Hydroxychloroquine Sulfate Treatment	Richard I. Rynes	Prospectivo (1983)	99	Cuatro de los 99 pacientes estudiados mostraron evidencia de toxicidad retiniana dentro de los tres años posteriores al inicio del	Los resultados sugerían que la hidroxiclороquina puede usarse de forma segura por un periodo prolongado

				tratamiento. La dosis total recibida osciló entre 73 y 444 g.	sin temor a la pérdida visual, si se realizan evaluaciones oftalmológicas regulares.
Prevalencia, factores de riesgo, características demográficas y descripción anatómica de toxicidad retiniana por cloroquina e hidroxicloroquina con Enfermedades reumáticas en la población mexicana	Eduardo Alejandro Treviño Fernández	Ambispectivo, observacional, descriptivo, comparativo.	544	La prevalencia global de retinopatía fue 6.25% (n= 34), en el grupo de HCQ y con CQ fue 2.0% (n = 8) y 18.60% (n = 26) respectivamente.	La HCQ es el fármaco que prescribe con mayor frecuencia. La CQ es la responsable del mayor número de casos de retinopatía, lo cual puede estar relacionado en parte a que tiene más años de uso y mayor porcentaje de casos con dosis altas. E patrón parafoveolar es el más frecuente en la población hispana.
The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy	Ronald B. Melles, Michel F. Marmor	Retrospectivo (2014)	2361	La prevalencia de retinopatía fue del 7,5%, pero varió con el consumo diario (razón de posibilidades, 5,67; IC del 95%, 4,14-7,79 para > 5,0 mg / kg) y con la duración del uso (razón de posibilidades, 3,22; IC del 95%, 2,20 -4,70 para > 10 años). Para un consumo diario de 4.0 a 5.0 mg / kg, la prevalencia de toxicidad retiniana se mantuvo por debajo del 2% durante los primeros 10 años de uso, pero aumentó a casi el 20% después de 20 años de uso.	Estos datos sugieren que la retinopatía por hidroxicloroquina es más común de lo que se reconocía anteriormente, especialmente en dosis altas y de uso prolongado. Si bien este estudio no identificó una dosis completamente segura, el consumo diario de 5.0 mg / kg de peso corporal real o menos se asocia con un riesgo bajo hasta por 10 años.
Rates and Predictors of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus	Frederick Wolfe, Michael F Marmor	Retrospectivo (2010)	3995	Se documentó toxicidad definitiva o probable en sólo el 0,65% (intervalo de confianza del 95%: 0,31-0,93). El riesgo de toxicidad fue bajo en los 7 años iniciales de exposición y fue aproximadamente 5 veces mayor después de 7 años de uso (o exposición total de 1,000 g). La toxicidad no estuvo relacionada con la edad, el peso o la dosis diaria.	La toxicidad por HCQ sigue siendo poco común, pero aumenta notablemente con la duración del tratamiento y supera el 1% después de cinco a siete años. La toxicidad no se asoció con la edad, la dosis diaria o el peso.

1.2.1. Objetivo general.

Describir las manifestaciones oftalmológicas asociadas a antimaláricos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”.

1.2.2. Objetivos específicos.

- Identificar la edad más frecuente de presentación de manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.
- Determinar si hay predilección por algún género en las manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.
- Determinar si el peso se asocia con la presentación de manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.
- Describir los factores de riesgo asociados a la presentación de manifestaciones oftálmicas secundarias a antimaláricos en paciente con LES.
- Determinar la dosis diaria a partir de la cual se presentan las manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.
- Determinar la dosis acumulada a partir de la cual se presentan las manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.
- Identificar que fármacos aumentan el riesgo de presentar manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.

- Determinar el tiempo de administración desde el inicio de la terapia, tras el cual aumenta el riesgo de presentar manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.
- Describir los hallazgos clínicos que se presentan en las manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.
- Describir las alteraciones en los estudios de gabinete que se presentan en las manifestaciones oftálmicas asociadas al uso de antimaláricos en paciente con LES.

2. Planteamiento del problema.

En la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Especialidades De Puebla Del Centro Médico Nacional General De División Manuel Ávila Camacho, los pacientes con LES representan la mayor parte de la población reumatológica y la mayoría de los pacientes consumen CQ como antimalárico, si bien se sabe que tiene una toxicidad ocular mayor que HCQ, no existe suficiente evidencia que demuestre la mayor toxicidad de la CQ, particularmente en nuestro país, por lo que se propone evaluar la presencia de manifestaciones oftálmicas secundarias a antimaláricos, particularmente con cloroquina, que es el fármaco predominantemente usado en esta unidad, pues se espera encontrar una prevalencia mayor a la reportada en la literatura actual, dado que la mayoría de estudios están hechos con HCQ.

De donde se desprende la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las manifestaciones oftalmológicas asociadas a antimaláricos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Especialidades De Puebla Centro Médico Nacional General De División “Manuel Ávila Camacho”?

3. Justificación.

El LES es una de las enfermedades reumatológicas con mayor prevalencia en personas en edad laboral. En México, aproximadamente 1.5 millones de personas padecen esta enfermedad, lo que se traduce a 20 casos por cada 100,000 habitantes.

En la actualidad, todos los pacientes con LES, reciben como tratamiento inmunomoduladores, esteroides y un antimalárico, que puede ser CQ o HCQ. La evidencia sobre su toxicidad a nivel ocular está reportada desde mediados del siglo pasado, con una prevalencia general de retinopatía por HCQ del 7,5%, hasta 20% tras más de 5 años de terapia.

Su relevancia radica en la posibilidad de detección precoz y potencial reversibilidad (si bien, no completa), sin embargo, si no se realiza el diagnóstico precoz, es una causa importante de discapacidad en pacientes en edad laboral, así como una carga importante en la calidad de vida.

En nuestro país existe solamente un estudio que evalúa la prevalencia de la afectación ocular, particularmente maculopatía, en población mexicana, sin embargo, es en población del norte del país, y el antimalárico principal(al igual que en la mayoría de estudios internacionales), es HCQ, mientras que en nuestra población, el principal antimalárico utilizado es la CQ, en más del 90% de la población.

La importancia de este estudio es que, de encontrar una cantidad mayor de casos a la esperada por la literatura disponible, podría ser un parteaguas para que se autoricen medicamentos menos tóxicos, por ejemplo HCQ, lo que podría tener un impacto directo en la calidad de vida de nuestra población así como disminuir la discapacidad laboral.

4. Material y métodos.

4.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y homodémico.

4.2. Ubicación espacio- temporal.

Consulta externa de Reumatología y Oftalmología en la Unidad Médica de Especialidad Hospital de Especialidad Centro Médico Nacional General de División "Manuel Ávila Camacho".

4.3. Estrategia de trabajo.

El estudio se llevó a cabo en la consulta externa de los servicios de reumatología y oftalmología, con un período de estudio del 01 de Mayo del 2021 al 31 de Octubre 2021.

A través de la consulta externa de reumatología y previo consentimiento informado de los sujetos, se recabaron, mediante el interrogatorio, las variables correspondientes a los antecedentes importantes previamente descritos, posteriormente se revisó el expediente médico, en busca de valoraciones previas por oftalmología con un máximo de 1 año de antigüedad, aquellos que no contaban con dicha valoración, se enviaron a la consulta externa, del servicio de oftalmología. Una vez realizada dicha evaluación, se recabaron los datos referentes a la exploración oftalmológica con la nota física o la nota en la base de datos del expediente electrónico del IMSS de esta unidad y los estudios de gabinete, de contar con ellos, para posteriormente recopilarlos y proceder al análisis estadístico de los datos.

4.4. Marco muestral.

4.4.1. Universo de estudio.

Población de pacientes derechohabientes de primera vez y subsecuentes con LES de la consulta externa de reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital De Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General De División “Manuel Ávila Camacho”.

4.4.2. Sujetos de estudio

Población fuente. Población de pacientes derechohabientes con LES de la consulta externa de reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital De Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General De División “Manuel Ávila Camacho”, durante el período comprendido entre marzo del 2018 al 01 mayo 2021.

Población elegida. Todos los pacientes derechohabientes con LES de la consulta externa de reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital De Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General De División “Manuel Ávila Camacho”, tratados con antimaláricos, durante el período comprendido entre marzo del 2018 al 01 mayo 2021.

Población de estudio: Todos los pacientes derechohabientes con LES de la consulta externa de reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital De Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General De División “Manuel Ávila Camacho”, tratados con antimaláricos durante el período comprendido entre marzo del 2018 al 1 mayo 2021 y que cumplan con los criterios de selección.

4.4.3. Criterios de selección.

4.4.3.1. Criterios de inclusión.

Derechohabientes IMSS, con una edad de 18 a 68 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de LES, en tratamiento con antimaláricos.

4.4.3.2. Criterios de exclusión.

Pacientes menores de 18 años y mayores de 68 años, aquellos con padecimientos reumatológicos distintos a LES, aquellos con tratamiento con antimaláricos por diagnósticos diferentes de LES, pacientes embarazadas o en período puerperal.

4.4.3.3. Criterios de eliminación.

Por solicitud del participante o por pérdida del seguimiento.

4.5. Tipo de muestreo.

Muestreo no probabilístico.

4.6. Tamaño de la muestra.

A conveniencia del investigador, para término del estudio en el período de tiempo establecido.

4.7. Variables y escalas de medición.

4.7.1. Tabla 7. Variables demográficas.

Variable	Tipo de variable	de Escala	Valores y escala variable
Edad	Cualitativa nominal	Dicotómica	Hombre Mujer
Sexo	Cuantitativa	Discreta	18-65 años

4.7.2. Tabla 8. Variables de estudio.

Variable	Tipo de variable	de Escala	Valores y escala variable
Peso	Cuantitativa	Continua	Kg
Enfermedad renal crónica	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Insuficiencia Hepática crónica	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Valoración oftalmológica previa	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Maculopatía preexistente	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Años desde el diagnóstico de LES	Cuantitativa	Discreta	Años.
Uso de Esteroides	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Consumo de Tamoxifeno	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Antimalárico	Cualitativa nominal	Dicotómica	Cloroquina Hidroxicloroquina
Dosis de antimalárico	Cuantitativa	Continua	mg al día/ Kg de peso.
Tiempo de tratamiento con antimalárico	Cuantitativa	Discreta	Años
Dosis acumulada	Cuantitativa	Discreta	mg
Alteraciones en campimetría computarizada.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Alteraciones en colorimetría	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No
Alteraciones en la gradilla de Amsler	Cualitativa nominal	Dicotómica	Sí No

Alteraciones en la oftalmoscopia.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Alterada Normal
Opacidad de cristalino	Cualitativa nominal	Dicotómica	Alterada Normal
Fluorangiografía	Cualitativa nominal	Dicotómica	Positiva Negativa
OCT	Cualitativa nominal	Dicotómica	Positiva Negativa
Capacidad visual.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Alterada Normal
Agudeza visual.	Cualitativa nominal	Dicotómica	Alterada Normal

4.8. Métodos de recolección de datos.

Se utilizaron para el estudio como método de recolección de datos, el interrogatorio directo al paciente y la revisión del expediente clínico físico y digital.

4.9. Técnicas y procedimientos.

A través de la consulta externa de reumatología y previo consentimiento informado de los sujetos, se ingresaron al protocolo de estudio. Mediante el interrogatorio, se recabaron las variables correspondientes a los antecedentes importantes; se revisó el expediente médico físico y digital, en busca de valoraciones previas por oftalmología con un máximo de 1 año de antigüedad, de no contar con valoraciones previas por oftalmología, se envió a los pacientes seleccionados a la consulta externa del servicio de oftalmología. Una vez realizada la evaluación oftalmológica, se recabaron los datos referentes a la exploración oftalmológica con la nota física o la nota en la base de datos del expediente electrónico del IMSS de esta unidad, se recabaron los estudios de gabinete, de contar con ellos, se recopilaron los datos y se realizó el análisis estadístico de los datos y por medio del programa SPSS se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión.

4.10. Análisis de datos.

Se realizó estadística descriptiva de las variables de investigación y sociodemográficas, con medidas de tendencia central y dispersión por medio del programa SPSS.

4.11. Logística.

4.11.1. Recursos Humanos.

Asesor metodológico. Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban Maestra en ciencias de la investigación y con la especialidad de Inmunología Clínica y Alergia, adscrito al Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

Asesor experto. Dr. Roberto Arreguín Reyes, Médico Especialista en Reumatología, adscrito al Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

Tesista. Dr. Luis Oscar Vasconcelos Carrasco, residente de cuarto año de Medicina Interna.

4.11.2. Recursos materiales.

Equipo de cómputo y artículos de oficina.

4.11.3. Recursos financieros.

Las áreas donde se desarrolló el estudio son propiedad del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). No se requirió financiamiento para otro tipo de equipo debido a que sólo se revisaron expedientes clínicos.

4.12. Aspectos éticos.

Este protocolo fue diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

- Reglamento de la ley General de Salud
- De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.
- Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.
- Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

5. Resultados.

Se realizó el presente estudio con los pacientes pertenecientes a la consulta externa de reumatología de la UMAE HEP, de los cuales, 40 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De estos pacientes, 11 presentaron alteraciones oftalmológicas, pero solo 6 presentaron alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

A continuación se presentan los resultados de las variables estudiadas.

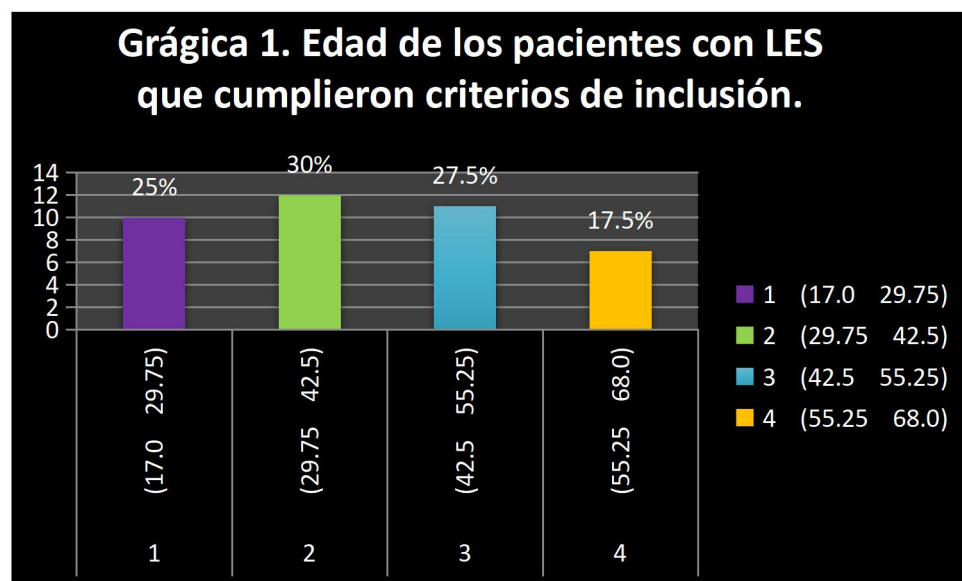
Edad.

Con respecto a la edad de los pacientes enrolados en el estudio, se encontró una media de 40.47 años, con una desviación estándar (DE) de 13.74. Ver tabla 9 y gráfica 1.

Tabla 9. Edad de los pacientes con LES que cumplieron criterios de inclusión.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
40	40.47	39.5	188.87	13.74	33.95	17	68

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Género.

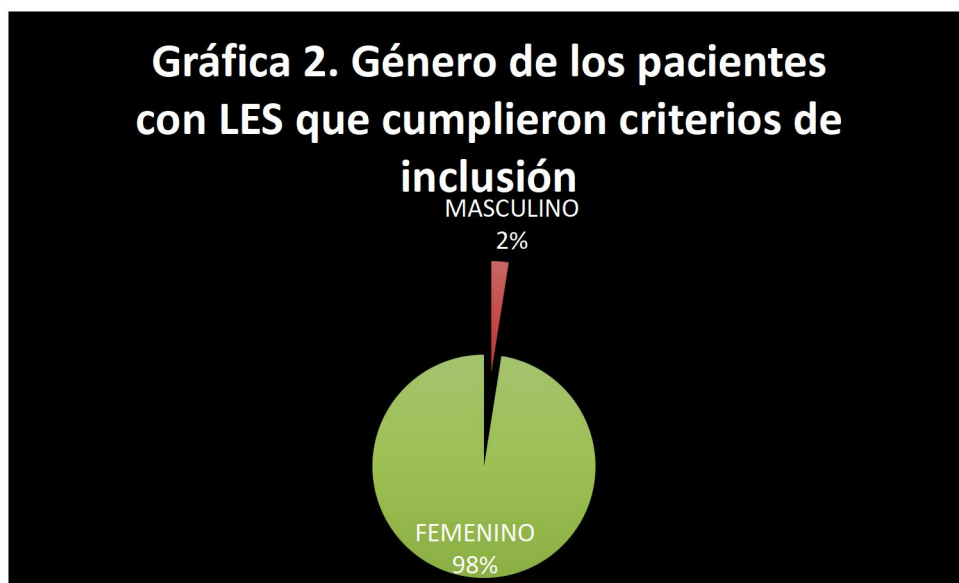
De acuerdo al género de los pacientes estudiados con LES que cumplieron criterios de inclusión, se encontró un 98% perteneciente al género femenino y un 2% respecto al género masculino. Ver tabla 10 y Gráfica 2.

Tabla 10. Género de los pacientes con LES que cumplieron criterios de inclusión.

Género	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
--------	------------	------------	-------	------	----	----

Masculino 1	0.025	2.5%	0.025	0.25	2.46	-2.32<2.5<7.32
Femenino 39	0.975	97.5%	39	390	2.46	92.68<97.5<102.32

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Peso.

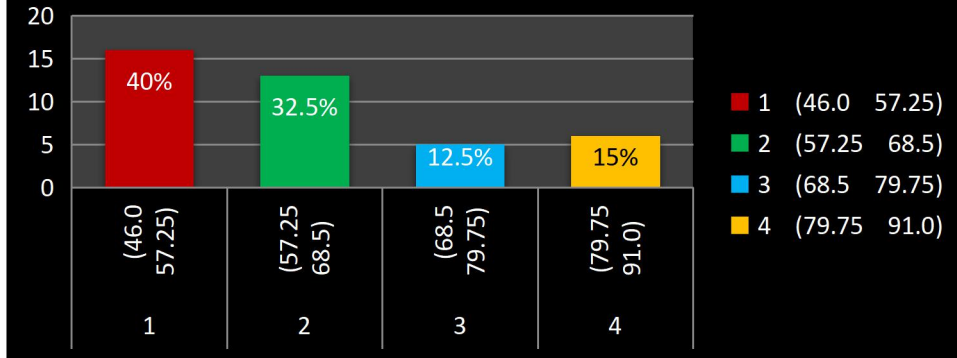
Con respecto al peso de los participantes en el estudio que cumplieron criterios de inclusión, se encontró una media de 63.54, con una DE de 12.10. Ver tabla 11 y gráfica 3.

Tabla 11. Peso de los pacientes con LES que cumplieron criterios de inclusión.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
40	63.54	62	146.54	12.10	19.05	46	91

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 3. Peso de los pacientes con LES que cumplieron criterios de inclusión.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Tiempo desde el diagnóstico.

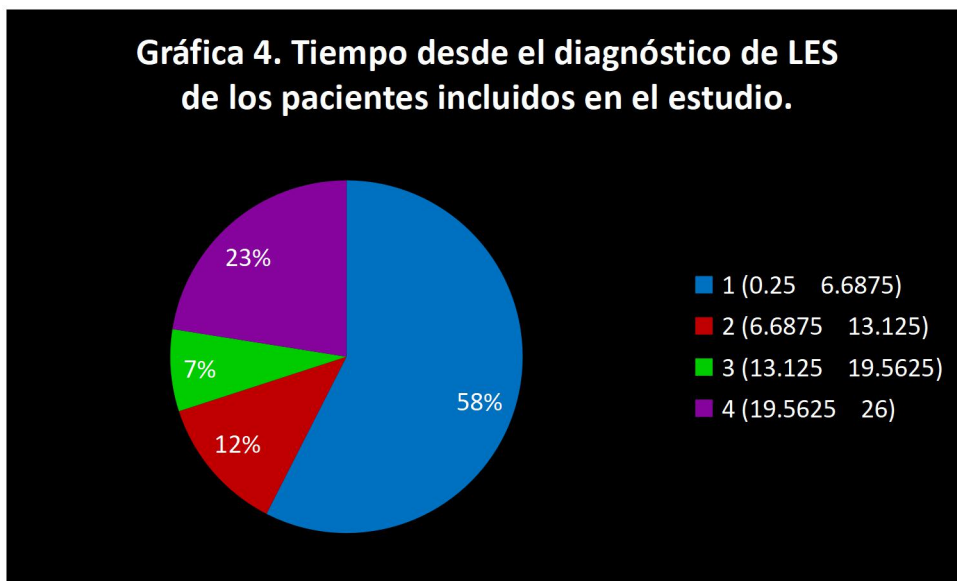
Con respecto al tiempo en años desde el diagnóstico de LES en los pacientes incluidos en el estudio se encontró una media de 8.8438, con una DE de 7.77 Ver tabla 12 y gráfica 4.

Tabla 12. Tiempo en años desde el diagnóstico de LES en los pacientes incluidos en el estudio.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
40	8.8438	5	60.4958	7.77	87.948	0.25	26

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 4. Tiempo desde el diagnóstico de LES de los pacientes incluidos en el estudio.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

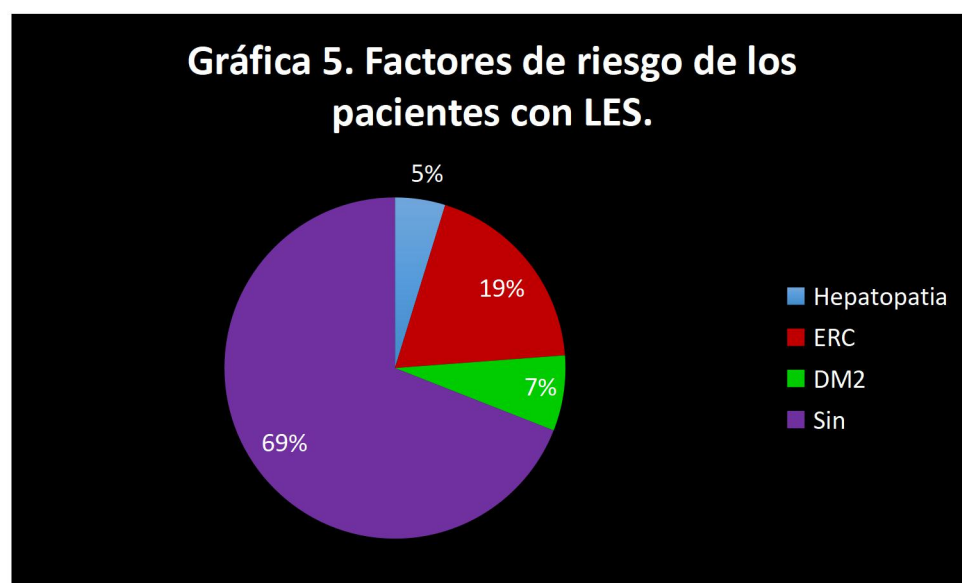
Factores de riesgo.

Referente a los factores de riesgo clásicos de los pacientes estudiados con LES, se encontró un 5% con Hepatopatía, un 20% con ERC, un 7.5% con diabetes y un 72.5%. Ver tabla 13 y Gráfica 5.

Tabla 13. Factores de riesgo de los pacientes con LES.

FR. N=40	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Hepatopatía 2	0.05	5%	a/b=0.25	2.5	3.44	1.74<5<11.74
			a/c=0.66	6.6		
			a/d=0.06	0.6		
b.ERC 8	0.2	20%	b/a=4	40	6.32	7.61<20<32.39
			b/c=2.66	26.6		
			b/d=0.27	2.7		
c.Diabetes 3	0.075	7.5%	c/a=1.5	15	4.16	0.65<7.5<15.65
			c/b=0.37	3.7		
			c/d=0.10	1		
d.Sin FR 29	0.725	72.5%	d/a=14.5	145	7.05	58.68<72.5<86.32
			d/b=9.66	96.6		
			d/c=3.62	36.2		

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

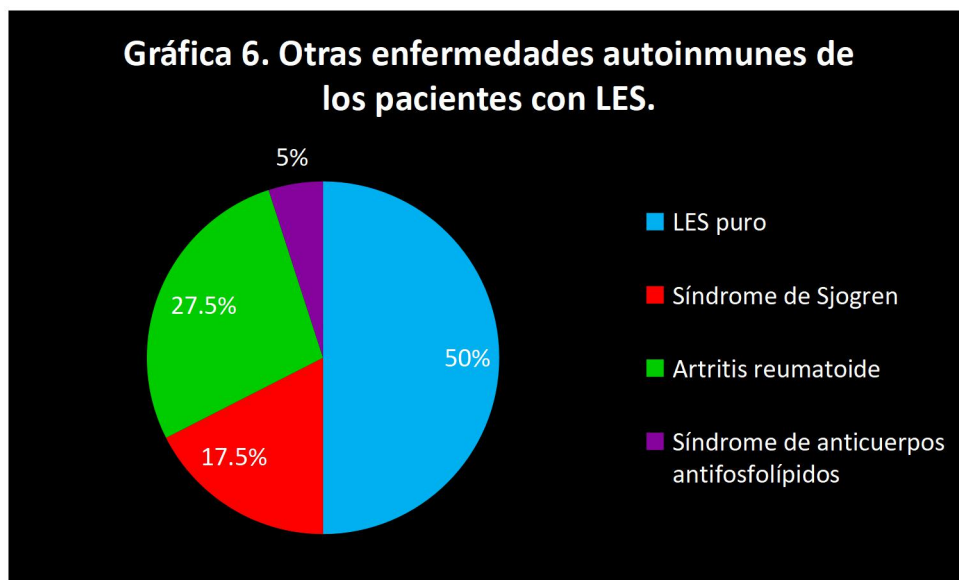
LES con otras enfermedades autoinmunes.

Referente a otras enfermedades autoinmunes acompañantes de los pacientes estudiados con LES, se encontró un 50% solo con LES, un 27.5% con síndrome de Sjögren, un 17.5% con artritis reumatoide y un 5% con SAAF . Ver tabla 14 y Gráfica 6.

Tabla 14. Otras enfermedades autoinmunes de los pacientes con LES.

N=40	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.LES puro 20	0.5	50%	a/b=1.81	1.81	7.9	34.52<50<65.48
			a/c=2.85	28.5		
			a/d=10	100		
b.Síndrome de Sjögren 11	0.275	27.5%	b/a=0.55	5.5	7.05	13.68<27.5<41.32
			b/c=1.57	15.7		
			b/d=5.5	55		
c.Artritis Reumatoide 7	0.175	17.5%	c/a=0.35	3.5	6.01	5.72<17.5<29.28
			c/b=0.63	6.3		
			c/d=3.5	35		
d.SAAF 2	0.05	5%	d/a=0.1	1	2.21	0.67<5<9.33
			d/b=0.18	1.8		
			d/c=0.28	2.8		

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Tratamiento inmunosupresor.

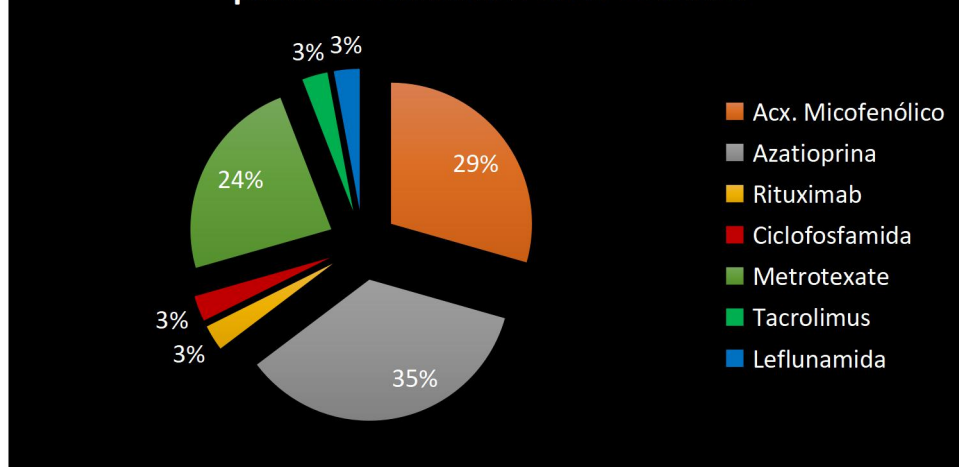
Referente al tratamiento inmunosupresor ahorrador de esteroides de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un 25% con ácido micofenólico, un 30% con azatioprina, un 2.5% con rituximab, un 2.5% con ciclofosfamida, un 20% con Metotrexate, un 2.5% con tacrolimus y un 2,5 % con leflunomida. Ver tabla 15 y Gráfica 7.

Tabla 15. Tratamiento inmunosupresor de los pacientes incluidos en el estudio.

N=40	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a. Acido Micofenólico 10	0.25	25%	a/b=0.83	8.3	6.85	11.78<25<38.22
			a/c=10	100		
			a/d=10	100		
			a/e=1.25	12.5		
			a/f=10	100		
			a/g=10	100		
b. Azatioprina 12	0.3	30%	b/a=1.2	120	7.24	15.80<30<44.19
			b/c=12	120		
			b/d=12	120		
			b/e=1.5	15		
			b/f=12	120		
			b/g=12	120		
c. Rituximab 1	0.025	2.5%	c/a=0.1	1	2.46	-2.32<2.5<7.32
			c/b=0.08	0.8		
			c/d=1	10		
			c/e=0.12	1.2		
			c/f=1	10		
			c/g=1	10		
d. Ciclofosfamida 1	0.025	2.5%	d/a=0.1	1	2.46	-2.32<2.5<7.32
			d/b=0.08	0.8		
			d/c=1	10		
			d/e=0.12	1.2		
			d/f=1	10		
			d/g=1	10		
e. Metrotexate 8	0.2	20%	e/a=0.8	8	6.32	7.61<20<32.39
			e/b=0.66	6.6		
			e/c=8	80		
			e/d=8	80		
			e/f=8	80		
			e/g=8	80		
f. Tacrolimus 1	0.025	2.5%	f/a=0.1	1	2.46	-2.32<2.5<7.32
			f/b=0.08	0.8		
			f/c=1	10		
			f/d=1	10		
			f/e=0.12	1.2		
			f/g=1	10		
g. Leflunamida 1	0.025	2.5%	g/a=0.1	1	2.46	-2.32<2.5<7.32
			g/b=0.08	0.8		
			g/c=1	10		
			g/d=1	10		
			g/e=0.12	1.2		
			g/f=1	10		

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 7. Tratamiento inmunosupresor de los pacientes incluidos en el estudio.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Dosis de inmunosupresores.

Referente a la dosis de inmunosupresores de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un 10% con ácido micofenólico 1 gr, un 10% con ácido micofenólico 1.5 gr, 5 % con ácido micofenmólico 2 gr, un 12.5% con azatioprina 50 mg, 15% con azatioprina 75 mg, 2.5% con azatioprina 100 mg, un 2.5% con rituximab 1 gr, un 2.5% con ciclofosfamida 1 gr, un 2.5% con Metrotexate 12.5 gr, 17.5% con Metrotexate 15 gr, un 2.5 con leflunomida 20 mg y un 2.5% con tacrolimus 200 mg. Ver tabla 16 y Gráfica 8.

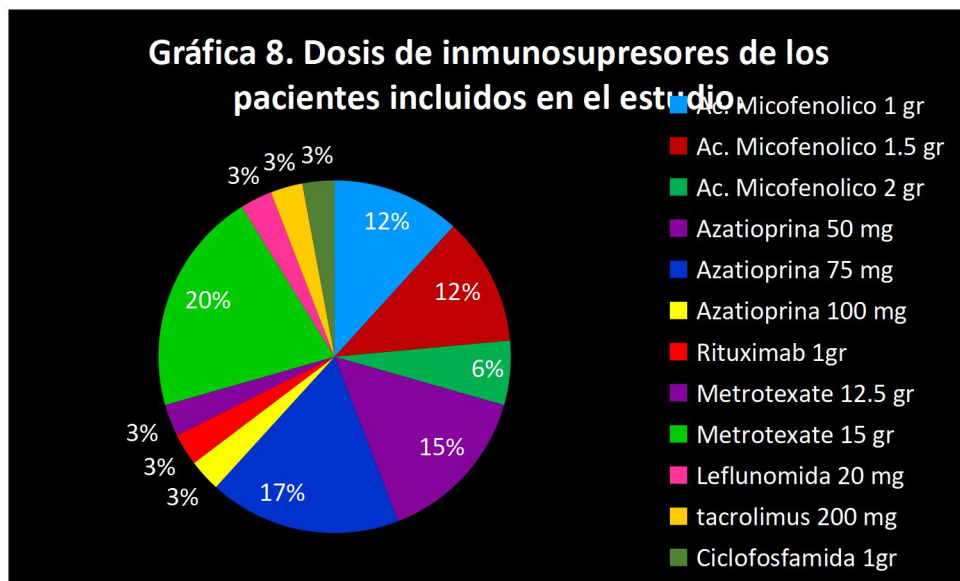
Tabla 16. Dosis de inmunosupresores de los pacientes incluidos en el estudio.

Dosis de inmunosupresor	N = 40	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Ac. Micofenolico 1 gr	4	0.1	10%	a/b=1	10	4.74	0.71<10<19.29
				a/c=2	20		
				a/d=0.8	8		
				a/e=0.66	6.6		
				a/f=4	40		
				a/g=4	40		
				a/h=4	40		
				a/i=0.57	5.7		
				a/j=4	40		
				a/k=4	40		
a/l=4	40						
b.Ac. Micofenolico 1.5 gr	4	0.1	10%	b/a=1	20	4.74	0.71<10<19.29
				b/c=2	20		
				b/d=0.8	8		
				b/e=0.66	6.6		
				b/f=4	40		
				b/g=4	40		
				b/h=4	40		
				b/i=0.57	5.7		
				b/j=4	40		
				b/k=4	40		
b/l=4	40						
c.Ac. Micofenolico 2 gr	2	0.05	5%	c/a=0.5	5	2.21	0.67<5<9.33
				c/b=0.5	5		
				c/d=0.4	4		
				c/e=0.33	3.3		

				c/f=2	20		
				c/g=2	20		
				c/h=2	20		
				c/i=0.28	2.8		
				c/j=2	20		
				c/k=2	20		
				c/l=2	20		
d.Azatioprina 50 mg	5	0.125	12.5%	d/a=1.25	12.5	4.83	-3.04<12.5<21.96
				d/b=1.25	12.5		
				d/c=2.5	25		
				d/e=0.83	8.3		
				d/f=5	50		
				d/g=5	50		
				d/h=5	50		
				d/i=0.71	7.1		
				d/j=5	50		
				d/k=5	50		
				d/l=5	50		
e.Azatioprina 75 mg	6	0.15	15%	e/a=1.5	15	5.65	3.93<15<16.07
				e/b=1.5	15		
				e/c=3	30		
				e/d=1.2	12		
				e/f=6	60		
				e/g=6	60		
				e/h=6	60		
				e/i=0.86	8.6		
				e/j=6	60		
				e/k=6	60		
				e/l=6	60		
f.Azatioprina 100 mg	1	0.025	2.5%	f/a=0.25	2.5	2.46	-2.32<2.5<7.32
				f/b=0.25	2.5		
				f/c=0.5	5		
				f/d=0.2	2		
				f/e=0.16	1.6		
				f/g=1	10		
				f/h=1	10		
				f/i=0.14	1.4		
				f/j=1	10		
				f/k=1	10		
				f/l=1	10		
g.Rituximab 1gr	1	0.025	2.5%	g/a=0.25	2.5	2.46	-2.32<2.5<7.32
				g/b=0.25	2.5		
				g/c=0.5	5		
				g/d=0.2	2		
				g/e=0.16	1.6		
				g/f=1	10		
				g/h=1	10		
				g/i=0.14	1.4		
				g/j=1	10		
				g/k=1	10		
				g/l=1	10		
h.Metrotexate 12.5 gr	1	0.025	2.5%	h/a=0.25	2.5	2.46	-2.32<2.5<7.32
				h/b=0.25	2.5		
				h/c=0.5	5		
				h/d=0.2	2		
				h/e=0.16	1.6		
				h/f=1	10		
				h/g=1	10		
				h/i=0.14	1.4		
				h/j=1	10		
				h/k=1	10		
				h/l=1	10		
i.Metrotexate 15 gr	7	0.175	17.5%	i/a=1.75	17.5	6.01	5.72<17.5<29.28
				i/b=1.75	17.5		
				i/c=3.5	35		
				i/d=1.4	14		
				i/e=1.16	11.6		
				i/f=7	70		
				i/g=7	70		
				i/h=7	70		
				i/j=7	70		
				i/k=7	70		
				i/l=7	70		
j.Leflunomida 20 mg	1	0.025	2.5%	j/a=0.25	2.5	2.46	-2.32<2.5<7.32
				j/b=0.25	2.5		
				j/c=0.5	5		

				j/d=0.2	2		
				j/e=0.16	1.6		
				j/f=1	10		
				j/g=1	10		
				j/h=1	10		
				j/i=0.14	1.4		
				j/k=1	10		
				j/l=1	10		
k.tacrolimus 200 mg	1	0.025	2.5%	k/a=0.25	2.5	2.46	-2.32<2.5<7.32
				k/b=0.25	2.5		
				k/c=0.5	5		
				k/d=0.2	2		
				k/e=0.26	2.6		
				k/f=1	10		
				k/g=1	10		
				k/h=1	10		
				k/i=0.14	1.4		
				k/j=1	10		
				k/l=1	10		
l.Ciclofosfamida 1gr	1	0.025	2.5%	l/a=0.25	2.5	2.46	-2.32<2.5<7.32
				l/b=0.25	2.5		
				l/c=0.5	5		
				l/d=0.2	2		
				l/e=0.16	1.6		
				l/f=1	10		
				l/g=1	10		
				l/h=1	10		
				l/i=0.14	1.4		
				l/j=1	10		
				l/k=1	10		

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

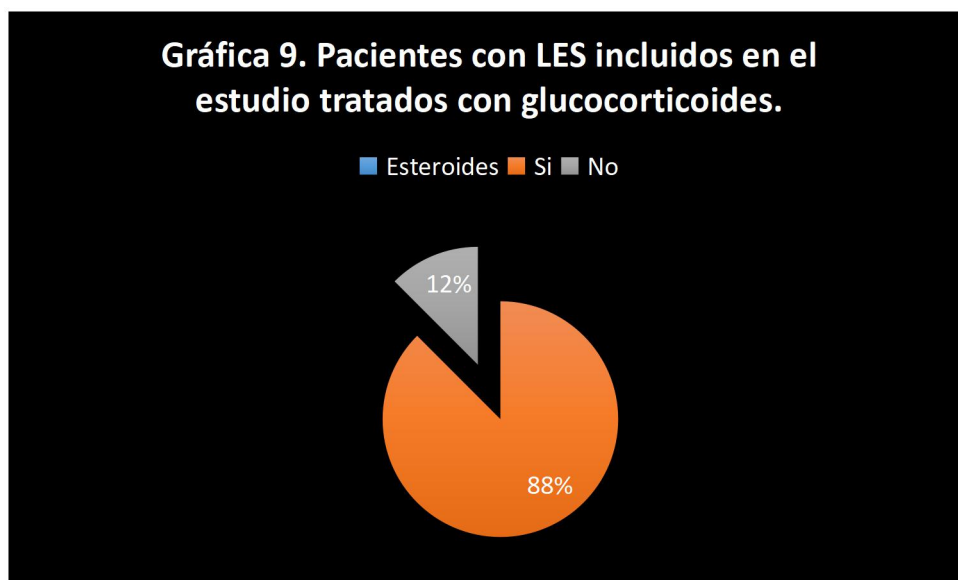
Uso de glucocorticoides.

Referente a los pacientes tratados con glucocorticoides de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un 87.5% con tratamiento con glucocorticoides de imagen y un 12.5% sin tratamiento con glucocorticoides. Ver tabla 17 y Gráfica 9.

Tabla 17. Pacientes con LES incluidos en el estudio tratados con glucocorticoides.

Género	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Con 35	0.875	87.5%	7	70	4.83	78.04<87.5<96.96
Sin 5	0.125	12.5%	0.14	1.4	4.83	-3.04<12.5<21.96

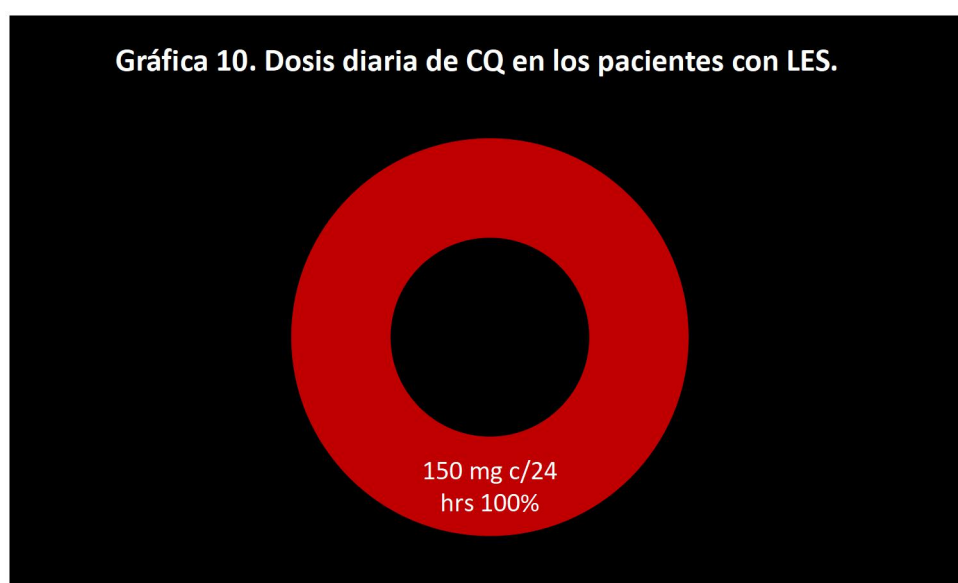
Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Dosis diaria de cloroquina.

Todos los participantes con LES del estudio consumieron una dosis de 150 mg de cloroquina cada 24 horas. Ver Gráfica 10.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

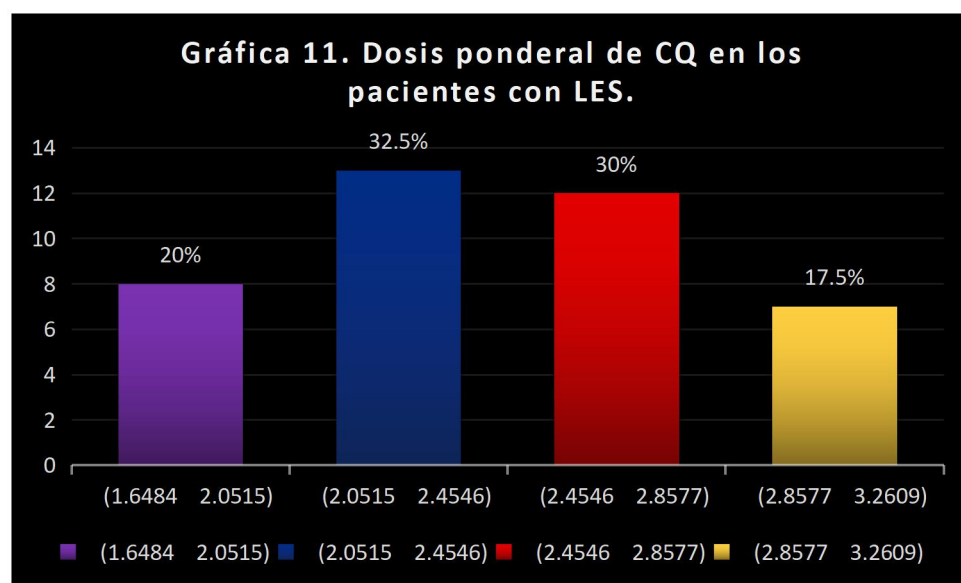
Dosis ponderal.

Con respecto a la dosis ponderal de CQ en los pacientes incluidos en el estudio, se encontró una media de 2.4398, con una DE de 0.4343 Ver tabla 18 y gráfica 11.

Tabla 18. Dosis ponderal de CQ en los pacientes con LES.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
	2.4398	2.4194	0.1886	0.4343	17.8015	1.6484	3.2609

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Tiempo desde inicio de antimaláricos.

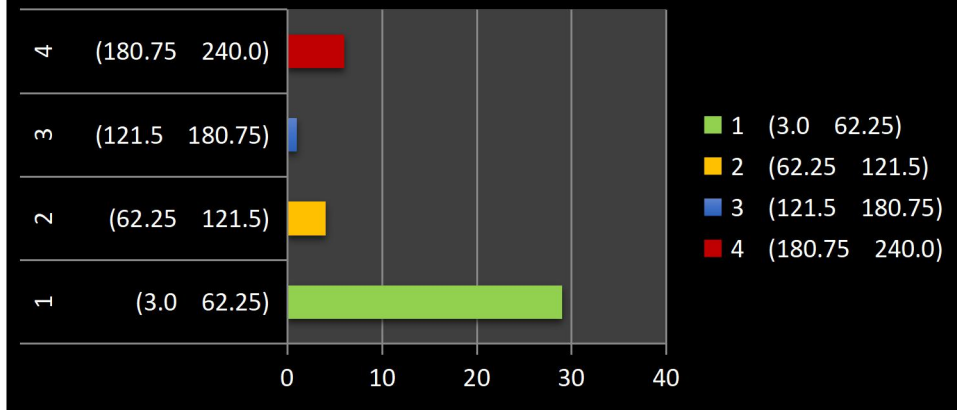
Con respecto al tiempo en meses desde inicio de antimaláricos de los participantes en el estudio con LES, se encontró una media de 68.925, con una DE de 80.3012. Ver tabla 19 y gráfica 12.

Tabla 12. Tiempo desde inicio de antimaláricos de los pacientes con LES.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
40	68.925	30	6448.2763	80.3012	116.5051	3	240

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 12. Tiempo desde el inicio de antimaláricos en los pacientes con LES.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Dosis acumulada.

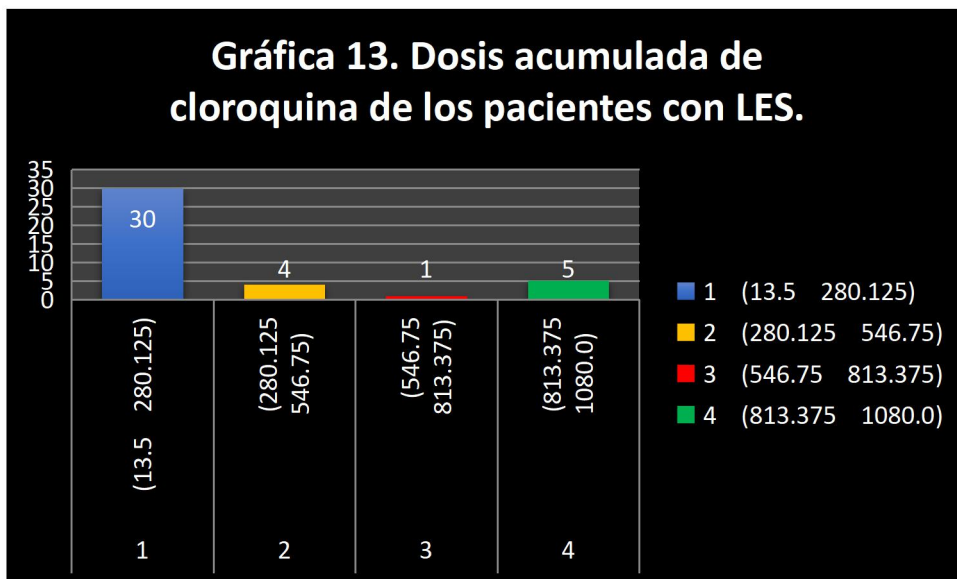
Con respecto a la dosis acumulada de cloroquina ingerida por los participantes en el estudio, se encontró una media de 288.1125, con una DE de 135. Ver tabla 20 y gráfica 13.

Tabla 20. Dosis acumulada de cloroquina de los pacientes con LES.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
	288.1125	135	115205.35	339.41	117.80	13.8	1080

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 13. Dosis acumulada de cloroquina de los pacientes con LES.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

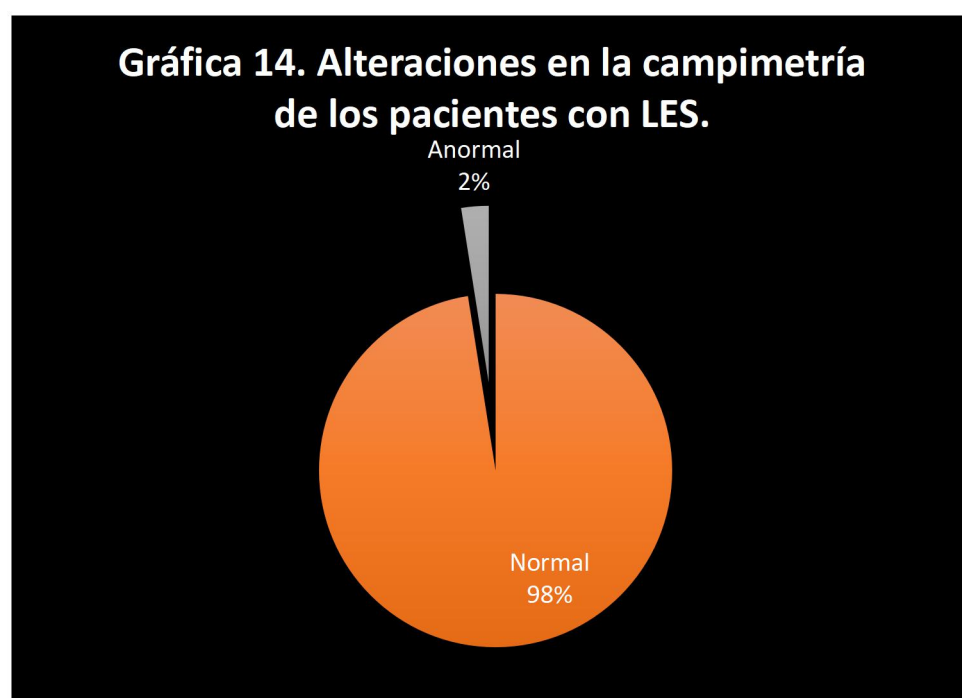
Campimetría.

De acuerdo a la campimetría de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un 2.5% con alteraciones y un 97.5% sin alteraciones. Ver tabla 21 y Gráfica 14.

Tabla 21. Alteraciones en la campimetría de los pacientes con LES.

Género	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Con 1	0.025	2.5%	0.025	0.25	2.46	-2.32<2.5<7.32
Sin 39	0.975	97.5%	39	390	2.46	92.68<97.5<102.32

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

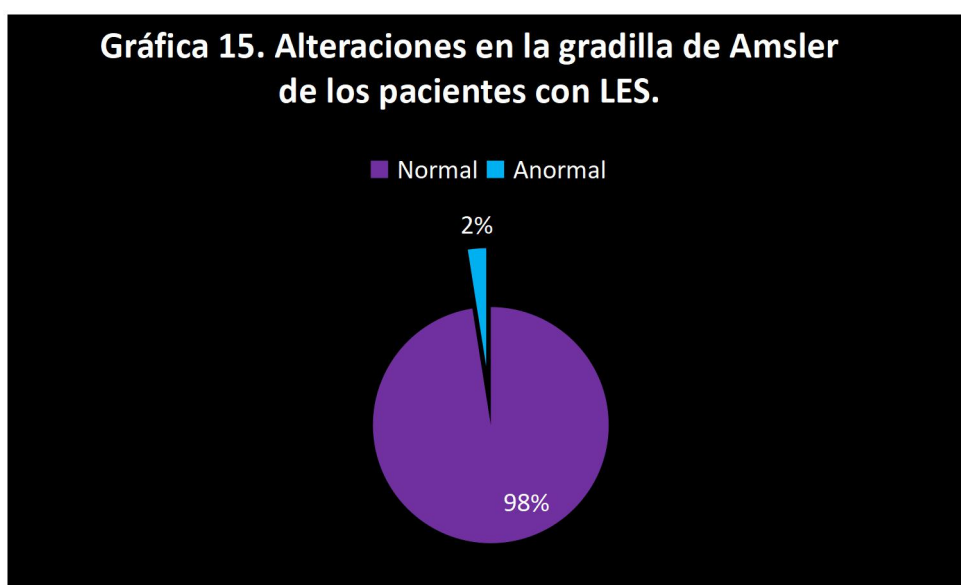
Gradilla de Amsler.

Referente a la Gradilla de Amsler de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un 2.5% con alteraciones y un 97.5% sin alteraciones. Ver tabla 22 y Gráfica 15.

Tabla 22. Alteraciones en la gradilla de Amsler de los pacientes con LES.

Género	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Con 1	0.025	2.5%	0.025	0.25	2.46	-2.32<2.5<7.32
Sin 39	0.975	97.5%	39	390	2.46	92.68<97.5<102.32

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Alteraciones en la agudeza visual.

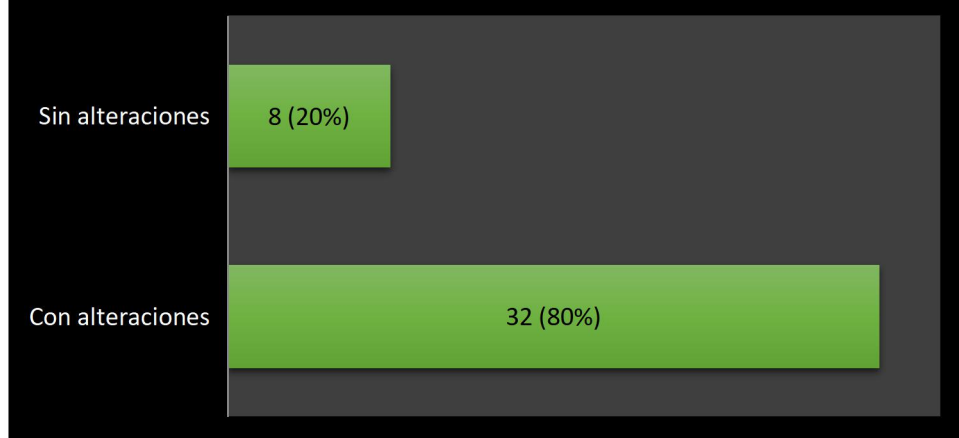
De acuerdo a la agudeza visual de los pacientes estudiados con LES con manifestaciones oftalmológicas se encontró un 80% con alteraciones y un 20% sin alteraciones. Ver tabla 23 y Gráfica 16.

Tabla 23. Alteraciones en la agudeza visual de los pacientes con LES.

AV	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Con 32	0.8	80%	4	40	6.32	67.6128<80<92.3872
Sin 8	0.2	20%	0.25	2.5	6.32	7.6128<20<32.3872

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 16. Alteraciones en la agudeza visual de los pacientes con LES.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Alteraciones en la capacidad visual.

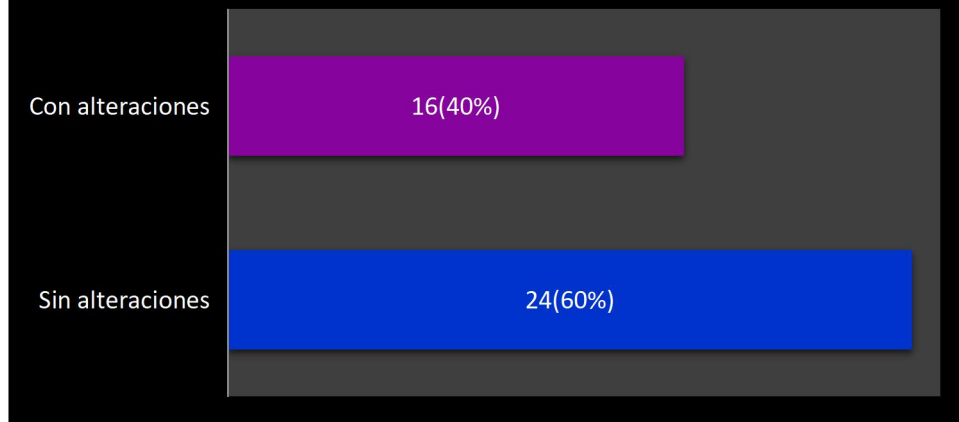
Respecto a la capacidad visual de los pacientes con LES incluidos en el estudio, se encontró un 40% con alteraciones y un 60% sin alteraciones. Ver tabla 24 y Gráfica 17.

Tabla 24. Alteraciones en la capacidad visual de los pacientes con LES.

CV	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Con 16	0.4	40%	0.667	6.67	7.74	24.8296<40<55.1704
Sin 24	0.6	60%	1.5	15	7.74	44.8296<60<75.1704

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 17. Alteraciones en la capacidad visual en los pacientes con LES



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Alteraciones en medios de refracción.

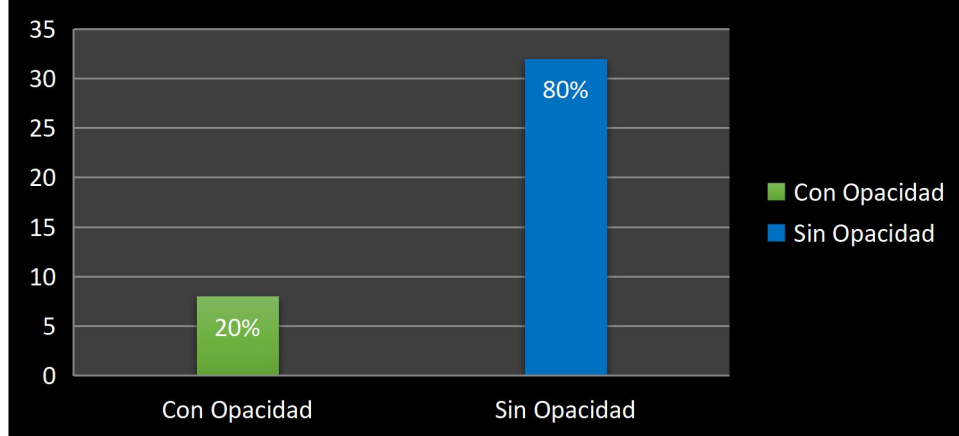
De acuerdo a las alteraciones en medios de refracción de los pacientes con LES incluidos en el estudio, se encontró un 20% con alteraciones y un 80% sin alteraciones, de las cuales, el 100% fueron opacidades del cristalino, no fue reportado ningún caso de córnea verticilata u otras alteraciones corneales. Ver tabla 25 y Gráfica 18.

Tabla 25. Alteraciones en medios de refracción de los pacientes con LES.

AV	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Sin 32	0.8	80%	4	40	6.32	67.6128<80<92.3872
Con 8	0.2	20%	0.25	2.5	6.32	7.6128<20<32.3872

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 18. Alteraciones en medios de refracción de los pacientes con LES.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

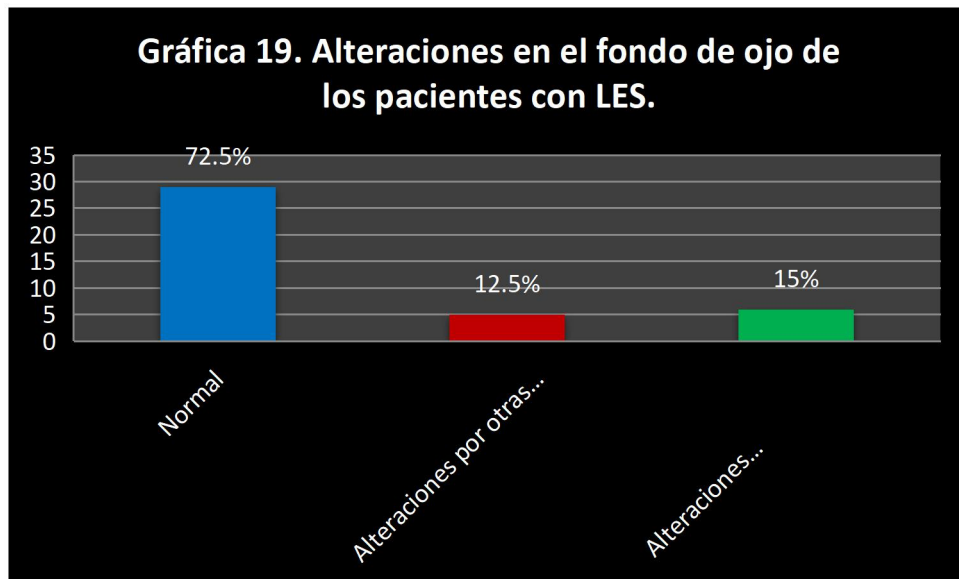
Fondo de ojo.

De acuerdo a las alteraciones en el fondo de ojo de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un 27.5% con alteraciones y un 72.5% sin alteraciones. De los pacientes que presentaron alteraciones en el fondo de ojo, 15% se consideraron atribuibles al consumo de antimaláricos y 12.5% atribuibles a otras causas (Hipertensión, degeneración asociada a la edad y patología del nervio óptico). Ver tabla 26 y Gráfica 19.

Tabla 26. Alteraciones en el fondo de ojo de los pacientes con LES

Fondo de ojo	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Sin alteraciones 29	0.725	72.5%	a/b=5.8	58	7.05	58.68<72.5<86.32
			a/c=4.83	48.3		
b.Alteraciones por otras causas 5	0.125	12.5%	b/a=0.17	1.7	4.83	-3.04<12.5<21.96
			b/c=0.83	8.3		
c.Alteraciones atribuibles a antimaláricos 6	0.15	15%	c/a=0.21	2.1	5.65	3.93<15<16.07
			c/b=1.2	12		

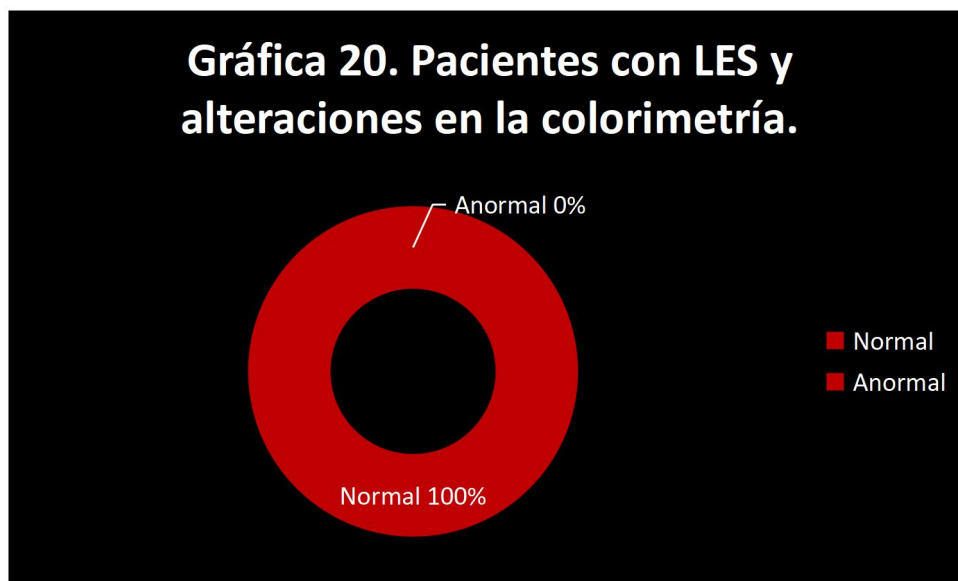
Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Colorimetría.

No se reportaron alteraciones en la colorimetría de ningún paciente. Ver gráfica 20.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

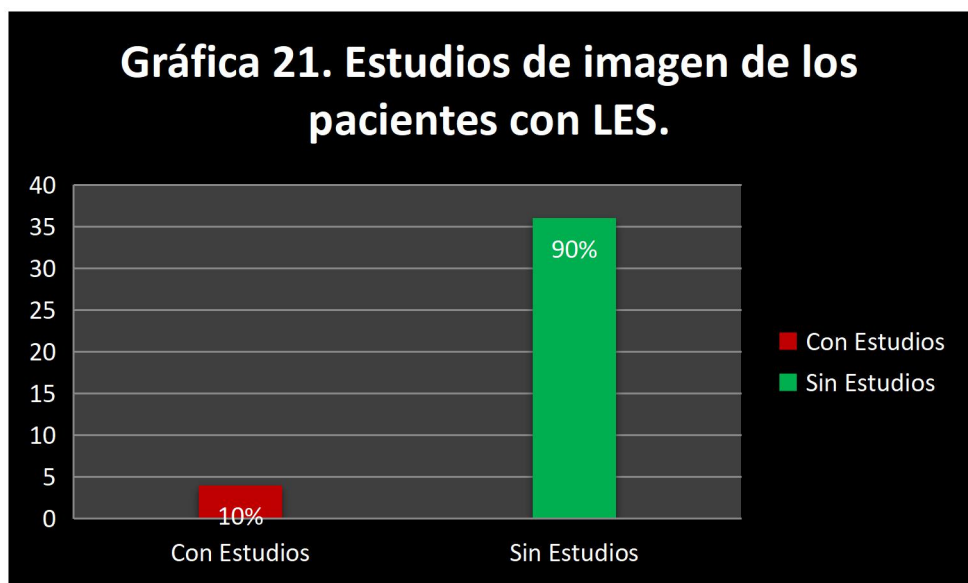
Estudios de Imagen.

De acuerdo a los estudios de imagen de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un 10% con estudios de imagen y un 90% sin alteraciones. Ver tabla 27 y Gráfica 21.

Tabla 27. Estudios de imagen de los pacientes con LES.

Género	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Con 4	0.1	10%	0.11	1.1	4.74	0.71<10<19.29
Sin 36	0.9	90%	9	90	4.74	80.71<90<99.29

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Resultados de los estudios de imagen.

Con respecto a los pacientes que si tuvieron estudios de imagen, 4(100%) fueron reportados normales. Ver gráfica 22.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos en pacientes con LES.

Se encontraron en el estudio dentro de los 40 pacientes con LES (100%), solo 6 pacientes (15%) que tenían manifestaciones oftalmológicas atribuibles al uso de antimaláricos. A continuación se presentan los resultados de los 6 pacientes con LES y con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a tratamiento con antimaláricos.

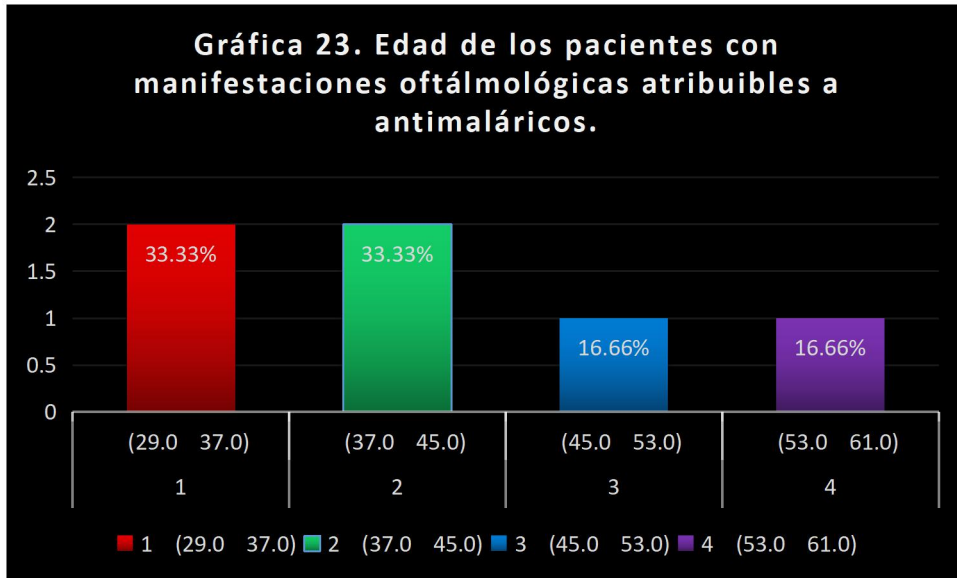
Edad.

Con respecto a la edad de los pacientes con LES y con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 41.5 años, con una desviación estándar (DE) de 12.01. Ver tabla 28 y gráfica 23.

Tabla 28. Edad de los pacientes con LES que presentan manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
	41.5	42	144.3	12.01	28.94	29	61

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

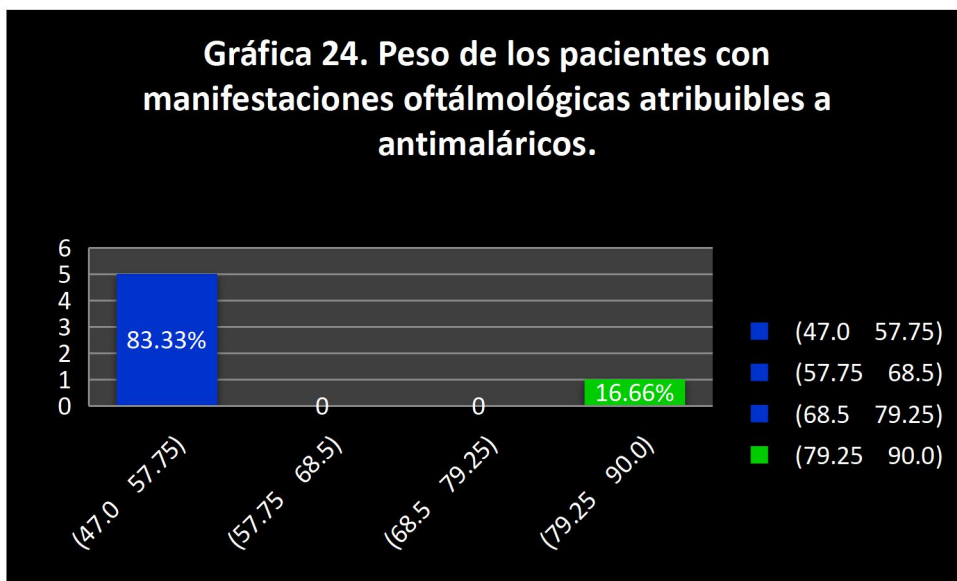
Peso.

Con respecto al peso de los pacientes con manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimolárnicos, se encontró una media de 58.16, con una DE de 15.94. Ver tabla 29 y gráfica 24.

Tabla 29. Peso de los pacientes con LES que presentan manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimolárnicos.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
	58.16	53	254.16	15.94	27.4	47	90

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

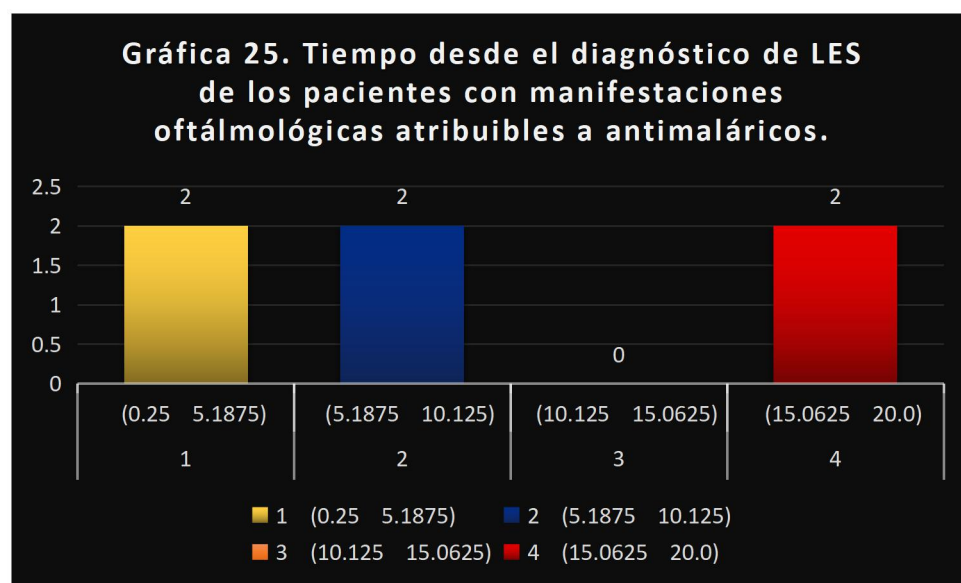
Tiempo desde el diagnóstico.

Con respecto al tiempo en años desde el diagnóstico de LES en los pacientes con manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 10.2083, con una DE de 8.1951 Ver tabla 30 y gráfica 25.

Tabla 30. Tiempo desde el diagnóstico de LES en los pacientes con manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
6	10.2083	8	67.16	8.1951	80.279	0.25	20

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Factores de riesgo.

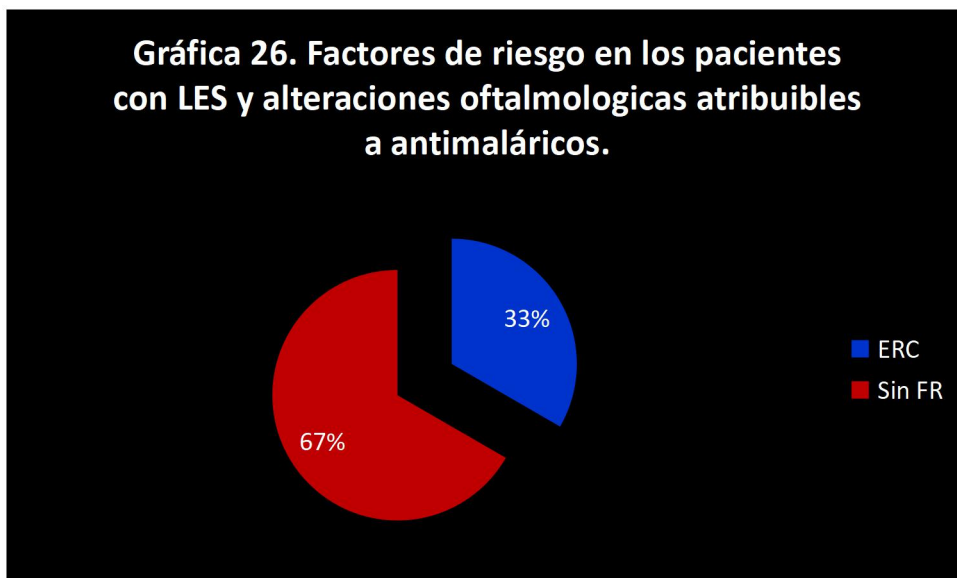
Respecto a las comorbilidades que representan factores de riesgo (ERC, hepatopatía, diabetes), en los pacientes con alteraciones atribuibles a antimaláricos, se encontraron 2 pacientes con ERC (33.33%), ninguno con diabetes ni hepatopatía. Ver tabla 31 y gráfica 26.

Tabla 31. Factores de riesgo en los pacientes con LES y alteraciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos.

FR	Proporción n	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
ERC 2	0.3333	33.33%	0.5	5	19.2429	4.38<33.33<71.05
Sin FR 4	0.6666	66.66%	2	20	19.2429	28.95<66.66<104.37

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 26. Factores de riesgo en los pacientes con LES y alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

LES con otras enfermedades autoinmunes.

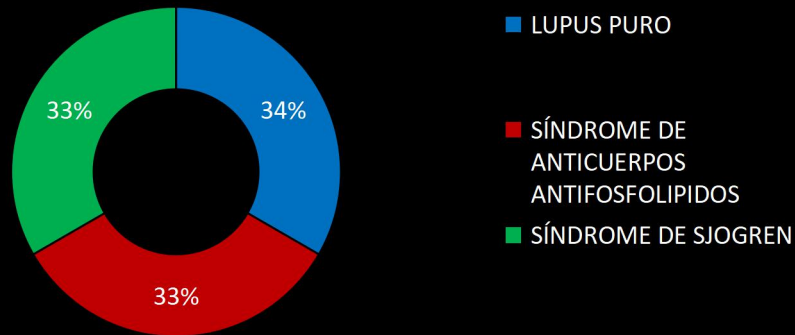
Referente a otras enfermedades autoinmunes acompañantes de los pacientes estudiados con LES con manifestaciones oftalmológicas se encontró un 33.33% solo con LES, un 33.33% con síndrome de Sjögren, y un 33.33% con SAAF. Ver tabla 32 y Gráfica 27.

Tabla 32. Otras enfermedades autoinmunes de los pacientes con LES y manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

N=6	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
2 LES puro	0.3333	33.33%	a/b=1	10	19.242 9	4.38<33.33<71.05
			a/c=1	10		
2 Síndrome de Sjögren	0.3333	33.33%	b/a=1	10	19.242 9	4.38<33.33<71.05
			b/c=1	10		
2 SAAF	0.3333	33.33%	c/a=1	10	19.242 9	4.38<33.33<71.05
			c/b=1	10		

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 27. Otras enfermedades autoinmunes de los pacientes estudiados con LES y manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Uso de glucocorticoides.

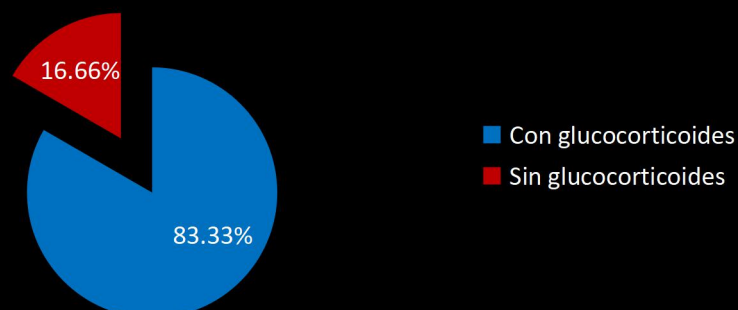
En cuanto al uso de glucocorticoides en pacientes con LES y alteraciones oftalmológicas atribuibles al uso de antimaláricos, se encontró que un 83.33% consumen glucocorticoides y un 16.66% no consumen glucocorticoides. Ver tabla 33 y Gráfica 28.

Tabla 33. Uso de Glucocorticoides en pacientes con LES y alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

GC	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Con 5	0.8333	83.33%	a/b=5	50	15.2144	53.51<83.33<113.15
b.Sin 1	0.1666	16.66%	b/a=0.2	2	15.2144	-13.16<16.66<46.48

Fuente. Hoja de recolección de datos

Gráfica 28. Uso de Glucocorticoides en pacientes con LES y alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Tratamiento inmunosupresor.

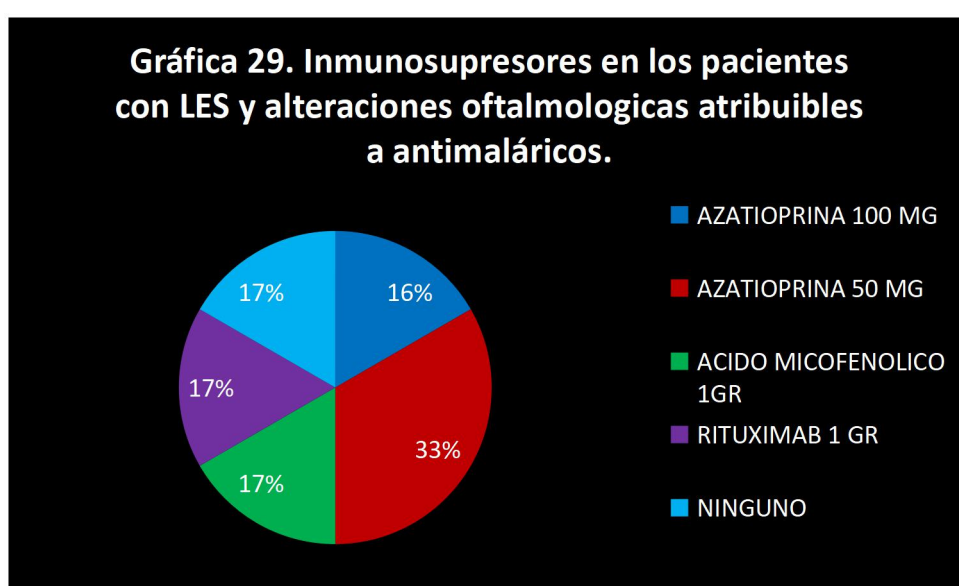
Referente a los inmunosupresores/ahorradores de esteroides de los pacientes estudiados con LES con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró un 16.66% sin inmunosupresor, 16.66% con azatioprina 100 mg, azatioprina 50 mg 33.33%, ácido micofenólico 1 gr 16.66% y rituximab 16.6%. Ver tabla 34 y Gráfica 19.

Tabla 34. Inmunosupresores en los pacientes con LES y alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

N=6	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Sin inmunosupresor 1	0.1666	16.66%	a/b=1	10	15.214 4	-13.16<16.66<46.48
			a/c=1	10		
			a/d=0.5	5		
			a/e=1	10		
b.Azatioprina 100 mg 1	0.1666	16.66%	b/a=1	10	15.214 4	-13.16<16.66<46.48
			b/c=0.5	5		
			b/d=1	10		
			b/e=1	10		
c.Azatioprina 50 mg 2	0.3333	33.33%	c/a=2	20	19.242 9	14.09<33.33<52.57
			c/b=2	20		
			c/d=2	20		
			c/e=2	20		

d.Ácido micofenólico 1 gr 1	0.1666	16.66%	d/a=1	10	15.2144	-13.16<16.66<46.48
			d/b=1	10		
			d/c=0.5	5		
			d/e=1	10		
e.Rituximab 1 gr 1	0.1666	16.66%	e/a=1	10	15.2144	-13.16<16.66<46.48
			e/b=1	10		
			e/c=0.5	5		
			e/d=1	10		

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

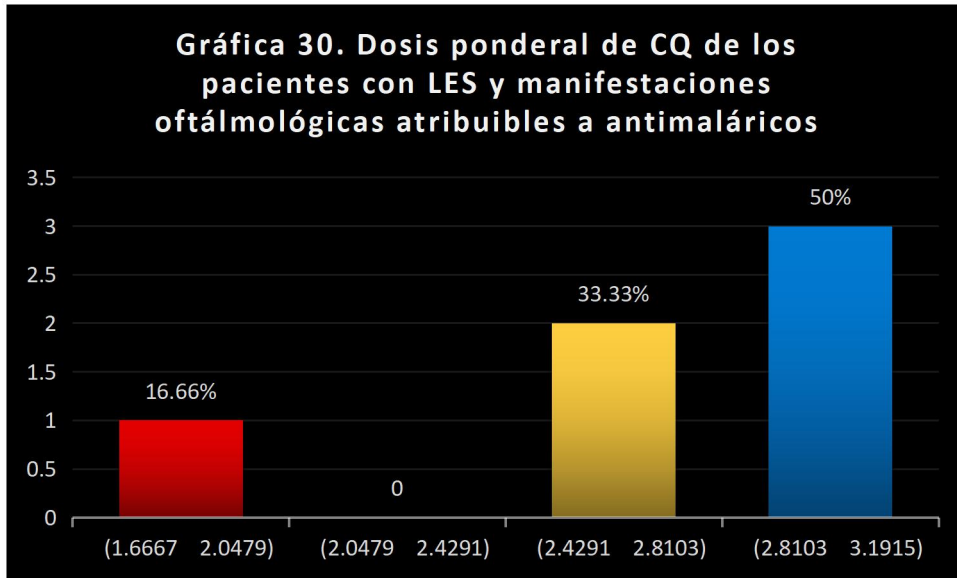
Dosis ponderal

Con respecto a la dosis ponderal de CQ en los pacientes con manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 2.7009, con una DE de 0.5401. Ver tabla 35 y gráfica 30.

Tabla 35. Dosis ponderal de CQ de los pacientes con LES y manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
6	2.7009	2.8342	0.2917	0.5401	19.9984	1.66	3.1915

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

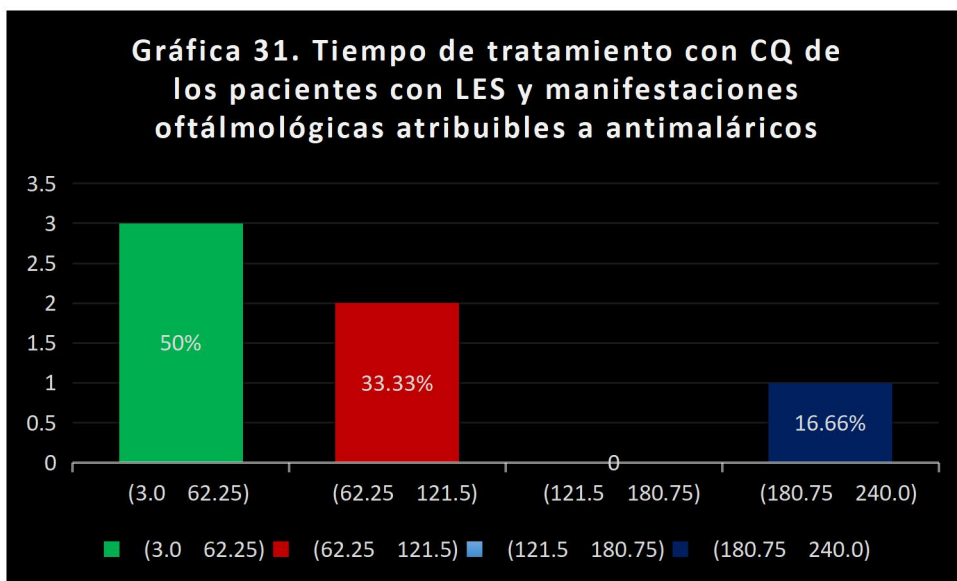
Tiempo de tratamiento.

Con respecto al tiempo de tratamiento con CQ de los pacientes con manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 86.5, con una DE de 85.4114. Ver tabla 36 y gráfica 31.

Tabla 36. Tiempo de tratamiento con CQ de los pacientes con LES y manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
6	86.5	66	7295.1	85.4114	98.7415	3	240

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

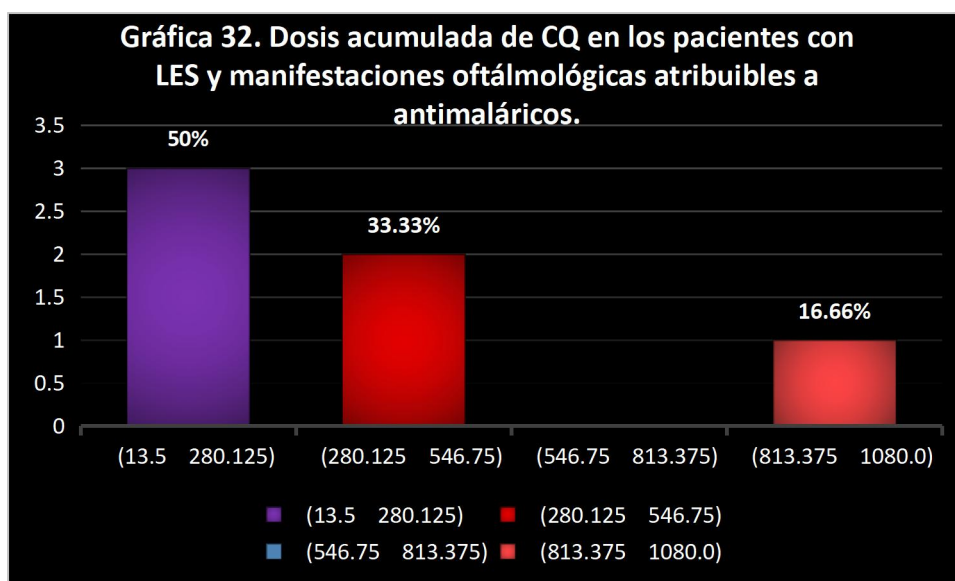
Dosis acumulada.

Con respecto a la dosis acumulada de CQ en los pacientes con LES y con manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 389.25, con una DE de 384.3511 Ver tabla 37 y gráfica 32.

Tabla 37. Dosis acumulada de CQ en los pacientes con LES y manifestaciones oftálmológicas atribuibles a antimaláricos.

Número	Media	Mediana	Varianza	DE	Coef. V	Mínimo	Máximo
6	389.25	297	147725.7	384.3511	98.7415	135	1080

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Campimetría y gradilla de Amsler.

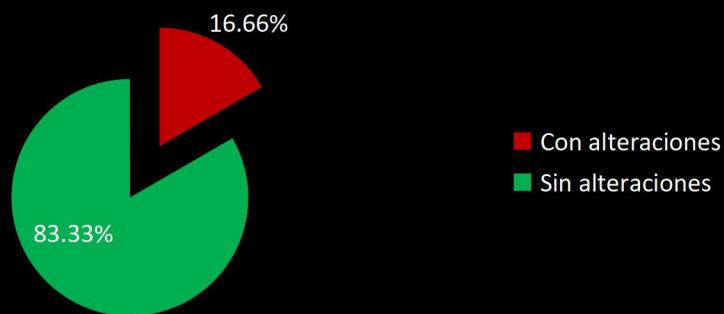
Referente a la campimetría y la exploración con la gradilla de Amsler en pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, uno de los 5 pacientes (16.66%) presentó alteraciones campimétricas y alteraciones en la gradilla de Amsler (el mismo paciente). Ver tabla 38 y Gráfica 33.

Tabla 38. Alteraciones campimétricas y en la gradilla de Amsler en pacientes con LES y alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

N=6	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Sin 5	0.8333	83.33%	a/b=5	50	15.2144	53.51<83.33<113.15
b.Con 1	0.1666	16.66%	b/a=0.2	2	15.2144	-13.16<16.66<46.48

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 33. Alteraciones campimétricas y en la gradilla de Amsler en pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

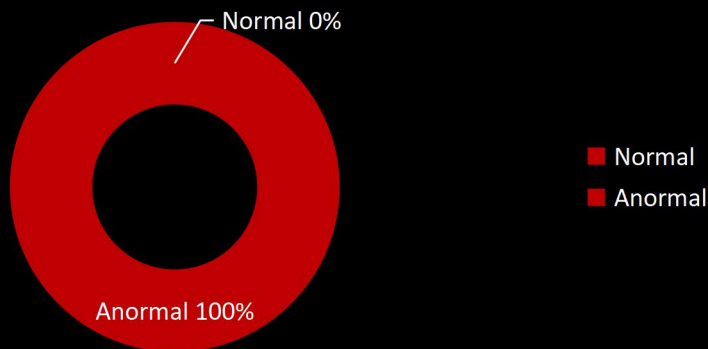


Fuente. Hoja de recolección de datos.

Alteraciones en la agudeza visual.

En los pacientes con LES con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimalárico, el 100% presentaron alteraciones en la agudeza visual. Ver gráfica 34.

Gráfica 34. Pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos que presentaron alteraciones en la agudeza visual.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

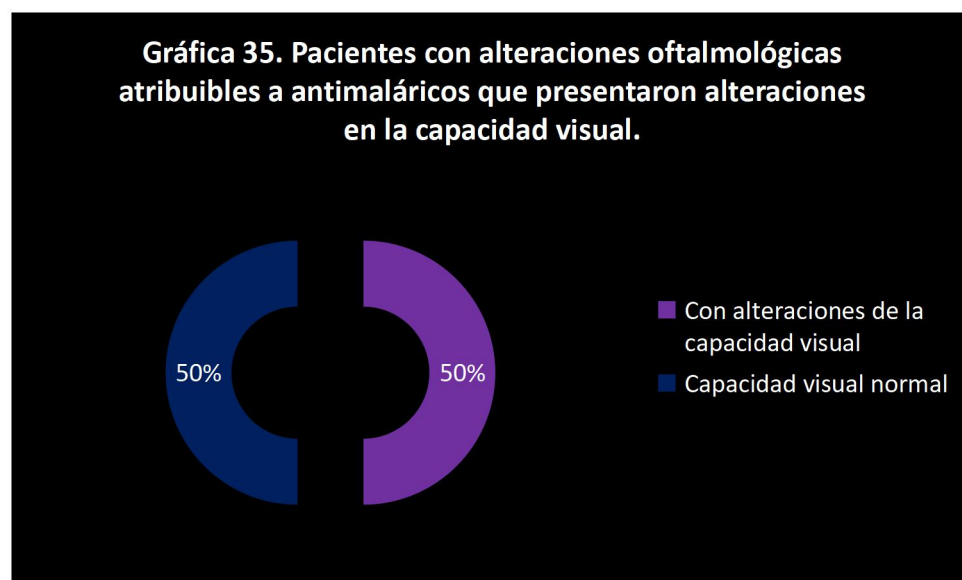
Capacidad visual.

En cuanto a la Capacidad visual de los pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró un 50% con alteraciones. Ver tabla 39 y gráfica 35.

Tabla 39. Pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos que presentaron alteraciones en la capacidad visual.

N=6	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Sin 3	0.5	50%	a/b=1	10	20.4124	9.99<50<90.01
b.Con 3	0.5	50%	b/a=1	10	20.4124	9.99<50<90.01

Fuente. Hoja de recolección de datos.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

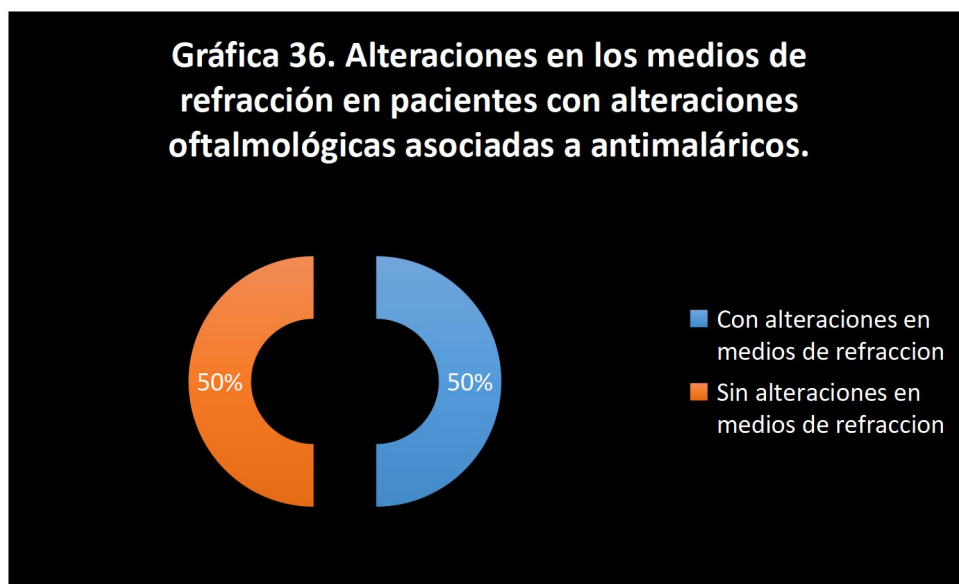
Alteraciones en los medios de refracción.

En cuanto a las alteraciones en los medios de refracción en pacientes con alteraciones oftalmológicas asociadas a antimaláricos, se reportaron en el 50% de los pacientes alteraciones en el cristalino, no se reportó ningún caso de alteraciones corneales. Ver tabla 40 y gráfica 36.

Tabla 40. Alteraciones en los medios de refracción en pacientes con alteraciones oftalmológicas asociadas a antimaláricos.

N=6	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a.Sin 3	0.5	50%	a/b=1	10	20.4124	9.99<50<90.01
b.Con 3	0.5	50%	b/a=1	10	20.4124	9.99<50<90.01

Fuente. Hoja de recolección de datos



Fuente. Hoja de recolección de datos

6. DISCUSIÓN.

En el presente estudio de investigación se estudiaron las manifestaciones oftalmológicas asociadas al uso de antimaláricos en pacientes con LES, con un total de pacientes estudiados de 40, pertenecientes a la población de la consulta externa de reumatología de la UMAE HEP, de los cuales, en el 15% (6 pacientes) se encontró con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos.

Respecto a la edad de los pacientes con LES, se encontró una media de 40.47, con una DE de 13.74. En estudios diferentes de Rynes y cols (24), tuvieron una media de 50, el estudio de Wolfe y cols. (25), con una media de 61.4, el estudio de Melles y Marmor (18), con una media de 52, el estudio de Rodríguez Gil y cols. (26) con una media de 52.9 años. Estos hallazgos diferentes son debidos a que la mayoría de la población atendida en la consulta externa de reumatología de esta unidad, tiene una edad de 30-50 años.

Respecto al género de los pacientes con LES, se encontró un 98% perteneciente al género femenino y un 2% al género masculino, diferentes a los estudios de Rynes y cols. (24) que tuvo 76% mujeres y 24% varones, Wolfe y cols. (25) 85.5% mujeres y 14.5% de varones, Melles y Marmor (18) 81.3% mujeres con 18.7% de hombre y Rodríguez Gil (26) 83.5% mujeres, con 16.5% hombres, Treviño (28) 94.7% mujeres y 5.3% varones. Los resultados del estudio de investigación probablemente debido a que la población femenina sea mayor que la masculina en el servicio de reumatología, pues la prevalencia global de LES es 8 veces mayor en mujeres, la cantidad de hombres enrolados fue bastante menor a lo esperado, probablemente asociado a falta de seguimiento por la pandemia de COVID-19.

En cuanto a la variable del peso corporal de los pacientes con LES, se encontró una media de 63.54, con una DE de 12.10, diferentes a los estudios de: Wolfe y cols. (25) con una media de 76.7 kg, Melles y Marmor (18) con una media de 76.2 kg. En cuanto a los pacientes con LES con manifestaciones oftalmológicas se encontró una media de 58.15 Kg. La razón por la cual el peso es menor en la población del presente estudio, probablemente se deba a que la población estadounidense, en promedio, tiene un peso corporal mayor.

Con respecto al tiempo en años desde el diagnóstico de LES en los pacientes incluidos en el estudio se encontró una media de 8.8438, con una DE de 7.77. No hay otros estudios que lo reporten. Los resultados del estudio son debido a que primero antes de ingresar al servicio de reumatología pasan a su UMF y posteriormente a medicina interna y al servicio de reumatología es el tiempo que llevan con la enfermedad.

Sobre la presencia de las principales comorbilidades consideradas factores de riesgo (ERC, hepatopatía y diabetes) en los pacientes con LES, se encontraron un 5% con Hepatopatía, un 20% con ERC y un 7.5% con diabetes, similar a los estudios de Wolfe y cols. (25), Rodríguez Gil y cols. (26), Melles y Marmor (18) que tenían las mismas comorbilidades. Los resultados de la investigación son debido a que los pacientes con LES tienden a presentar nefritis lúpica.

Sobre la presencia o ausencia de otras enfermedad autoinmunes en los pacientes con LES; se encontró un 50% solo con LES, un 27.5% con síndrome de Sjögren, un 17.5% con artritis reumatoide y un 5% con SAAF. Diferente de los estudios de Rynes y cols (24), que tuvo 58% de pacientes con AR pura, 31% de LES puro y el resto de otras enfermedades del tejido conectivo. En el estudio de Melles y Marmor con 54% de AR pura y 24% con LES puro y el resto por otras enfermedades del tejido conectivo. La diferencia en estas poblaciones es debida al diseño de los estudios, pues en el presente estudio se prefirió incluir solo a pacientes con LES, mientras que en los estudios ya comentados incluyeron múltiples patologías.

Del total de 40 pacientes con LES, 4 pacientes tenían valoración oftalmológica previa, lo que representa un 10% de la población evaluada. No es posible compararlo con otros estudios porque no lo reportan. Este hallazgo demuestra la falta de cribaje y seguimiento, pues como ya fue planteado previamente, las guías internacionales sugieren valoración previa al inicio de los antimaláricos en busca de condiciones retinianas de alto riesgo y posteriormente un seguimiento al menos anual para los pacientes sin factores de riesgo y hasta bianual en los pacientes con factores de riesgo, los cuales, como ya se expuso, representan al menos el 32.5% de nuestra población.

De los 40 pacientes con LES, un paciente tenía diagnóstico de maculopatía previa, lo que representa un 2.5%, similar al estudio de Treviño, en donde reportaron un 6.5%. Esta similitud puede deberse a que ambos estudios son en población mexicana.

Respecto al tratamiento inmunosupresor de los pacientes con LES, los más frecuentes fueron azatioprina con un 30% y ácido micofenólico con un 25%. No hay otros estudios en donde lo reporten.

En cuanto al tratamiento con glucocorticoides de los pacientes con LES, se encontró un 87.5% de los pacientes en tratamiento con glucocorticoides y un 12.5% sin tratamiento con glucocorticoides. No hay otros estudios en donde lo reporten.

Ninguno de los sujetos del presente estudio tiene antecedentes de consumo de tamoxifeno, lo que podría ser atribuido al tamaño muestral.

Dado que el antimalárico autorizado en esta unidad es la cloroquina, el 100% de los pacientes con LES se encontraron con cloroquina, a una dosis diaria de

150 mg cada 24 hr. Este resultado no es comparable con otros estudios, porque hay pocos estudios que hablen de CQ, la mayoría utiliza HCQ.

Referente a la dosis ponderal de CQ en los pacientes con LES, se encontró una media de 2.43, con una DE de 0.43. Similar a los resultados del estudio de Treviño (28), que reporta un 67.9% de los pacientes con CQ con una dosis mayor a 2.3 mg/kg.

Con respecto al tiempo desde el inicio de antimaláricos de los pacientes con LES, se encontró una media de 68.925 meses (5.66 años), con una DE de 80.3012. Resultados similares a los del estudio de Rynes y cols. (24), el estudio de Wolfe y cols (25), con una media de 6.0 años, el estudio de Melles y Marmor (18) con una media de 12.2 años, el estudio de Treviño y cols (28) una media de 4.20 años. Este parámetro es importante porque la población del presente estudio tiene un tiempo prolongado de tratamiento, lo que es un factores de riesgo importante para el desarrollo de las alteraciones oftalmológicas secundarias a antimaláricos.

Con respecto a la dosis acumulada de cloroquina ingerida por los pacientes con LES en el presente estudio se encontró una media de 288.1125 gr, con una DE de 135, similar al estudio de Rynes y cols. (24) reportó una dosis de media de 259.75 gr de HCQ y al estudio de en el estudio de Treviño (28) con una dosis acumulada compuesta (CQ e HCQ) media de 313.76. Diferente del estudio de Melles y Marmor (18) reportan una media de 1318 gr de HCQ. Sin embargo, estos parámetros no son comparables entre los estudios porque tanto en el estudio de Rynes y cols. (24) como el de Melles y Marmor (18), utilizaron HCQ.

En cuanto a las alteraciones en la gradilla de Amsler y en la campimetría de los pacientes con LES, se encontró un 2.5% del total. Este resultado es similar al del estudio de Rynes y cols. (24) que reportó 2%, con alteraciones campimétricas.

En cuanto a las alteraciones en la colorimetría de los pacientes con LES, no se reportaron pacientes con alteraciones, variable diferente del estudio de Rodríguez Gil y cols (26) reportan un 4% de alteraciones colorimétricas. No reportada en los otros estudios. Probablemente dicha diferencia sea por la búsqueda intencional, pues el resultado puede variar según el explorador.

De acuerdo a la de los pacientes estudiados con LES se encontró un 20% de pacientes con alteraciones en los medios de refracción y 0 pacientes con alteraciones corneales, que es el hallazgo esperado en este rubro que sería atribuible a antimaláricos. En el estudio de Rodríguez y Gil (26), reportan córnea verticilata 16,5%, en el estudio de Treviño (28), reportan cornea verticilata en 1.44%, sin reportar otras alteraciones en medios de refracción. Una posible causa para esta diferencia es que en los otros estudios incluyeron pacientes con AR, mientras que en el presente estudio se incluyeron solo pacientes con LES, que tienden a protegerse de la radiación solar, pues la

exposición a la misma que es un factor que favorece la precipitación de medicamento y pigmentos corneales.

En cuanto a la agudeza visual de los pacientes estudiados, se encontró un 80% con alteraciones y en la capacidad visual, se encontró un 40% con alteraciones. Esta variable no fue comparable, porque no hay otros estudios que la reporten. La presencia de la disminución de los pacientes con alteración en la capacidad visual, sugiere que el origen de la disminución de la agudeza visual está en los medios de refracción, asociado a ametropías y astigmatismo.

Se encontró un 27.5% con alteraciones en el fondo de ojo, de las cuales 12.5% fueron reportadas como atribuibles a otras causas y 15% serían sospechosas de ser secundarias a antimaláricos. Estos resultados fueron similares al estudio de estudio de Rodríguez gil y cols. (26), en 20,6% de los casos y diferente del estudio de Rynes y cols (24) que fue de 4%. Hay que recordar que la presencia de alteraciones en el fondo de ojo es un hallazgo que sugiere una enfermedad avanzada, de ahí la recomendación de las guías internacionales de hacer el cribaje con estudios de imagen, pues estos son capaces de detectar la enfermedad en etapas precoces.

En este caso, del total de los pacientes incluidos en el estudio, solo el 10% contaba con estudios de imagen (OCT y autofluorescencia de fondo de ojo). De este 10% ningún paciente tenía hallazgos clínicos sugerentes de alteraciones atribuibles a antimaláricos y los estudios de imagen fueron reportados como normales en todos los casos.

Como se mencionó previamente, del 100% (40 pacientes), el 15% (6 pacientes) presentaron alteraciones probablemente atribuibles a antimaláricos. No se realizó el diagnóstico de confirmación por la falta de estudios de imagen. A continuación se presenta la discusión de las variables en los pacientes que presentaron alteraciones oftalmológicas atribuibles a CQ.

En cuanto a la edad de los pacientes con lesiones atribuibles a antimaláricos la media fue de 41.5 años, con una DE de 12.01, diferente de lo encontrado por el estudio de Rynes, con una media de 61 años y el estudio de Rodríguez gil con una media de 52.2. Este resultado similar al hallado en la población total, pues la población de esta unidad es en promedio de 30 a 50 años.

De los 6 pacientes con LES que presentaron alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos se obtuvo una media de peso de 58.16 kg, con una DE=15.94. Estos resultados son similares al estudio de Rynes y cols (24) que de los 4 pacientes con retinopatía, reportaron una media de 57.15 kg, se encontró en este estudio que la media de peso de los pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos fue menor que la del resto de la población incluida sin alteraciones y similar al estudio de Rynes (24).

En los pacientes con LES que presentaron alteraciones atribuibles a antimaláricos, se encontró un 33.33% con factores de riesgo y la totalidad de dicho porcentaje, corresponde a ERC. Estos resultados son similares a los obtenidos por Treviño y cols. (28), lo que apoya lo reportado por Marmor y Melles (18) sobre que la ERC es el factor de riesgo más importante entre las comorbilidades asociadas.

De los pacientes estudiados con LES con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró un 50% solo con LES, un 27.5% con síndrome de Sjögren, un 17.5% con artritis reumatoide y un 5% con SAAF. Este resultado no es comparable con otros estudios porque los criterios de inclusión fueron diferentes.

De los pacientes estudiados con LES con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró un 16.66% sin inmunosupresor, 16.66% con azatioprina 100 mg, azatioprina 50 mg 33.33%, ácido micofenólico 1 gr 16.66% y rituximab 16.6%, ninguno de los cuales se asocia con las alteraciones encontradas en estos pacientes. Este resultado no es comparable con otros estudios porque no hay otros estudios que lo reporten.

Respecto al uso de glucocorticoide en pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles al uso de antimaláricos, se encontró que un 83.33% consume glucocorticoides y un 16.66% no consume glucocorticoides. Si bien estos fármacos no se asocian a mayor riesgo de las alteraciones asociadas a antimaláricos, si explica la alta incidencia de alteraciones en el cristalino que se comentan más adelante. Este resultado no es comparable con otros estudios, porque no hay otros estudios que lo reporten.

Con respecto al tiempo en años desde el diagnóstico de LES en los pacientes con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 10.2083, con una DE de 8.1951. Diferente del estudio de Wolfe y cols. (18), que reportó una media de 19.0. Esta diferencia se debe a que el estudio de Wolfe y cols. (18) incluyó pacientes con AR de larga evolución.

En cuanto a la dosis ponderal de CQ en los pacientes con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 2.7009, con una DE de 0.5401, similar al estudio de Treviño con 67.9% de los pacientes con CQ con una dosis mayor a 2.3 mg/kg. Se pudo observar que en el grupo con alteraciones, la dosis ponderal media se encuentra efectivamente sobre la dosis recomendada, situación que favorece la aparición de maculopatía y queratopatía.

Referente al tiempo de tratamiento con cloroquina en los pacientes con alteraciones atribuibles a antimaláricos, una media de 86.5 (7.2 años), con una DE de 85.4114, diferente del estudio de Rynes y cols. (24) con una media de 21.75, La diferencia tan amplia puede deberse al tamaño muestral, pues en el estudio de Rynes y cols. (24) obtuvieron 4 pacientes. El resultado obtenido en el presente estudio significa que la población tuvo un tiempo medio de

terapia que se puede considerar prolongado (más de 5 años), lo que favorecería la aparición de alteraciones oftalmológicas.

Con respecto a la dosis acumulada de CQ en los pacientes con manifestaciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se encontró una media de 389.25, con una DE de 384.3511. La población del presente estudio tiene una dosis acumulada media elevada, aunque este resultado no es comparable con los estudios previos, pues usaron HCQ.

En cuanto a las alteraciones en la gradilla de Amsler y en la campimetría en los pacientes con alteraciones atribuibles a antimaláricos, se encontró un 16.66% de con alteraciones. Muy diferente del estudio de Rynes y cols (24) reportan 50%, con alteraciones campimétricas. En el estudio de Rodríguez Gil 66,7% en los pacientes con sospecha de maculopatía. La discordancia entre las alteraciones oftalmológicas y la presencia de alteraciones campimétricas, se debe a que las alteraciones campimétricas aparecen hasta fases más avanzadas de la enfermedad, con escotomas parafoveales.

Referente a las alteraciones en los medios de refracción de los pacientes con alteraciones en fondo de ojo atribuible a antimaláricos, se reportó un 50% de alteraciones, siendo en su totalidad opacidades de cristalino y 0 pacientes con alteraciones corneales reportadas. No hay otros estudios que reporten opacidades de cristalino. Este hallazgo está probablemente asociado al consumo crónico de esteroides y no al consumo de antimaláricos.

En cuanto a las alteraciones de la agudeza visual de los pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, se obtuvo un 100% de pacientes con alteraciones de la agudeza visual, mientras que al explorar la capacidad visual, un 50% obtuvieron resultados normales. Estos resultados sugieren que el origen de dicha alteración del agudeza visual, en al menos el 50% de los pacientes sería secundario a alteraciones como ametropías y astigmatismo, mientras que el otro 50%, sería atribuible a otras causas, por ejemplo, retinopatía o las opacidades del cristalino.

7. CONCLUSIONES.

- Se encontraron un 15% (6 pacientes) que presentaron alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos
- La edad media de aparición de alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, fue de 40.47 años.
- El 100% de los pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos fueron mujeres.
- En este estudio, no se encontró una presencia de pacientes con sobrepeso u obesidad en la población problema.
- El principal factor de riesgo asociado a la aparición de alteraciones oftalmológicas secundarias antimaláricos en este estudio, fue la presencia de enfermedad renal crónica.
- La totalidad de los pacientes que presentaron alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, tuvieron una dosis de CQ de 150 mg/día, con una dosis ponderal media de 2.7009.
- Los pacientes que presentaron alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, tuvieron dosis acumuladas medias de 389.25.
- El principal inmunosupresor en paciente con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, fue la azatioprina.
- El tiempo medio de tratamiento con antimaláricos hasta la identificación de las alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, fue de 86.5 meses.
- Los hallazgos clínicos entre los pacientes con alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos fueron alteraciones en la agudeza visual(100%), alteraciones en el fondo de ojo(100%), alteraciones campimétricas(16.66%), opacidad de cristalino(50%).
- No fue posible determinar las alteraciones imagenológicas, pues no se contó con dichos estudios en la mayoría de los pacientes.

Proyección e impacto.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran una alta frecuencia de alteraciones oftalmológicas atribuibles a antimaláricos, pero la presencia de alteraciones en el fondo de ojo es un hallazgo que sugiere una enfermedad avanzada, por lo que es probable que de realizar estudios de imagen (que son capaces de diagnosticar alteraciones en fases más precoces), se encontrarían aún más casos. Es necesario implementar los protocolos de cribaje y seguimiento para los pacientes con consumo crónico de antimaláricos, haciendo hincapié en la importancia de los estudios de imagen como auxiliares para la confirmación del diagnóstico y más importantemente para la detección de casos precoces, pues de hallar cambios precoces, sería una indicación para el retiro de los antimaláricos de manera temporal o el cambio a un antimalárico con menor toxicidad ocular, por ejemplo la hidroxicloroquina, con cierta posibilidad de detener la progresión del daño y de esa forma, disminuir el riesgo de discapacidad laboral y la carga psicosocial para el paciente, así como la carga económica que esto representa para el instituto.

Es necesario realizar estudios con un tamaño de muestra mayor y con estudios de imagen, pues es altamente probable que se encuentren más casos de los reportados por la bibliografía internacional, cosa que podría explicarse por el uso de cloroquina. Planteando la necesidad de incluir a la hidroxicloroquina en el cuadro básico de la unidad.

8. Bibliografía.

- 1.- Kaul A, Gordon C, Crow M et al. Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1).
- 2.- Carter E, Barr S, Clarke A. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(10):605-620.
- 3.- 1. Choi J, Kim S, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update. *Current Opinion in Immunology*. 2012;24(6):651-657.
- 4.- Pisetsky D, Lipsky P. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(10):565-579.
- 5.- Pisetsky D. Anti-DNA antibodies — quintessential biomarkers of SLE. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;12(2):102-110.
- 6.- Hanly J. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(6):338-347.
- 7.- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(9):1151-1159.
- 8.- Haładyj E, Sikora M, Felis-Giemza A. Antimalarials – are they effective and safe in rheumatic diseases?. *Reumatologia/Rheumatology*. 2018;56(3):164-173.
- 9.- Karbwana J, Harinasuta T. Overview: clinical pharmacology of antimalarials. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1992, 23(4): 95–109.
- 10.- Ono C, Yamada M, Tanaka M. Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-chloroquine after single oral administration in albino and pigmented rats: binding characteristics of chloroquine-related radioactivity to melanin in-vivo. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2003;55(12):1647-1654.

- 11.- Ducharme J, Fieger H, Ducharme MP. Enantioselective disposition of hydroxychloroquine after a single oral dose of the racemate to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40(2):127.
- 12.- Yusuf I, Sharma S, Luqmani R, Downes S. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye*. 2017;31(6):828-845.
- 13.- Ruiz Irastorza G, Ramos-Casals M. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010;69(1).
- 14.- Alarcon G, McGwin G, Bertoli A, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(9):1168-1172.
- 15.- Scholl HP, Shah SM. We need to be better prepared for hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1460–1461.
- 16.- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(6):736-745.
- 17.- Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. *La Presse Médicale*. 2014;43(6):e167-e180.
- 18.- Kalia S, Dutz JP, New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007 Jul-Aug; 20(4):160-74.
- 19.- Melles R, Marmor M. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(12):1453.
- 20.- de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:3415–26.

- 21.- Marmor M, Kellner U, Lai T, Melles R. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394.
- 22.- Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(4):461-9.
- 23.- Toxicidad ocular por uso de cloroquina o hidroxicloroquina. México: Secretaría de Salud, 2010.
- 24.- Shah V, Pandya H, Robinson M, Mandal N. Hydroxychloroquine retinopathy: A review of imaging. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015;63(7):570.
- 25.- Rynes R. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine sulfate treatment. *The American Journal of Medicine*. 1983;75(1):35-39.
- 26.- Wolfe F, Marmor M. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(6):775-784.
- 27.- Rodríguez Gil R, Miranda Cabrera M. Toxicidad ocular por antipalúdicos. Caracterización demográfica en nuestra serie de pacientes. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*,. 2014;26:73-78.
- 28.- González Cortés J, Mohamed Noriega K, Treviño Fernández E. Prevalencia, factores de riesgo, características demográficas y descripción anatómica de toxicidad retiniana por cloroquina e hidroxicloroquina con enfermedades reumáticas en la población mexicana [Especialidad]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2021.

8. ANEXOS.

Hoja de recolección de datos.

Manifestaciones oftalmológicas asociadas a antimaláricos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho.

Folio _____

Nombre del paciente _____

Edad _____

Género _____

Peso(kg) _____

Tiempo desde diagnóstico: _____

Factores de riesgo.

Factores de riesgo.	SÍ	NO
Diabetes.		
Enfermedad renal crónica.		
Insuficiencia hepática crónica.		
Patología oftalmológica previa.		
Otras comorbilidades (especificar).		

Fármacos.

	SÍ	NO
Uso de tamoxifeno.		
Consumo de esteroides.		
Antimalárico.	Cloroquina	Hidroxicloroquina

Dosis de antimalárico.	
Tiempo de tratamiento con antimaláricos.	
Dosis acumulada de antimaláricos.	

Clínica Oftalmológica.

	SÍ	NO
Valoración oftalmológica previa.		
Alteraciones en colorimetría.		
Alteraciones en agudeza visual.		
Alteraciones en capacidad visual.		

Alteraciones en gradilla de Amsler.		
Alteraciones en campimetría computarizada.		
Alteraciones en oftalmoscopia.		

Especificar alteraciones en oftalmoscopia, de haber:

Estudios de gabinete.

	SÍ	NO
OCT		
Fluoroangiografía		

De haber alteraciones en estudios de gabinete, especificar:

CONSENTIMIENTO INFORMADO



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

<p>Nombre del estudio: "SOBREVIDA DEL CÁNCER DE TESTÍCULO (SEMINOMA CLÁSICO) ETAPA CLINICA III EN EL periodo 2018-2021 EN EL CMN "MANUEL ÁVILA CAMACHO"</p>	
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla a _____ de _____ de _____ .
Número de registro:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	DEMOSTRAR LA SOBREVIDA MAYOR DEL 80% DEL SEMINOMA CLÁSICO ETAPA CLINICA III C EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA IMSS
Procedimientos:	Ninguno para el estudio de investigación. Todo lo que a usted se le haga es lo que se debe de hacer en forma rutinaria
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna para usted
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ninguno para usted.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted lo requiere lo podrá solicitar con los investigadores participantes.
Participación o retiro:	Es totalmente voluntaria y si usted decide retirarse esto no afectará su atención médica en el seguro social.
Privacidad y confidencialidad:	En todo momento se conservará el anonimato. Sus datos serán usados únicamente con fines científicos.
<p>En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica</p>	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Ninguno para usted.
<p>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</p>	
Investigador Responsable:	DRA. MARÍA DEL RAYO JUÁREZ SANTIESTEBAN
Colaboradores:	DR. ROBERTO ARREGUIN REYES/ DR. LUIS OSCAR VASCONCELOS CARRASCO
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx</p>	
<p>_____ Nombre y firma del sujeto</p>	
<p>_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>	
<p>_____ Testigo 1</p>	
<p>_____ Testigo 2</p>	
<p>_____ Nombre, dirección, relación y firma</p>	
<p>_____ Nombre, dirección, relación y firma</p>	
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio</p>	

Clave: 2810-009-013