



**HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO
ESPECTRAL (OCT-SD), EN PACIENTES CON LUPUS TRATADOS CON
HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA**

Autor:

LAURA CAMILA DIAZ BRICEÑO

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO**

**HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO
ESPECTRAL (OCT-SD), EN PACIENTES CON LUPUS TRATADOS CON
HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA**

Autor:

LAURA CAMILA DIAZ BRICEÑO

Tesis o trabajo de investigación para optar el título en Oftalmología

TUTORES:

Dr. Roger Almanza Benito Rebollo.

Oftalmólogo- Subespecialista en Retina y Vítreo

Dra. Stella Ortega Buelvas.

Medico. Jefe del Departamento de Imágenes Diagnosticas Oculares. Docente del programa de oftalmología. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena

Dr. Enrique Carlos Ramos Clason-

Médico. Esp. Estadística Aplicada. Magister en Salud Pública.

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS

ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGIA

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

AÑO

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., mes de año



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 09 de junio de 2025

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **“HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (OCT-SD), EN PACIENTES CON LUPUS TRATADOS CON HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA”**, realizado por el estudiante **“LAURA CAMILA DIAZ BRICEÑO”**, para optar el título de **“OFTALMOLOGIA”**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

LAURA CAMILA DIAZ BRICEÑO

CC: 1049618813

Programa de Oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. . 09 de junio de 2025

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **“HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (OCT-SD), EN PACIENTES CON LUPUS TRATADOS CON HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA”**, realizado por el estudiante **“LAURA CAMILA DIAZ BRICEÑO”**, para optar el título de **“OFTALMOLOGIA”**, bajo la asesoría del Dr. **“ ROGER ALMANZA REBOLLO, Dra. STELLA ORTEGA BUELVAS, Dr. ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra. Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

LAURA CAMILA DIAZ BRICEÑO

CC: 1049618813

Programa de Oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A Dios, por concederme la fortaleza, la sabiduría y la resiliencia necesarias para continuar firmemente en el camino hacia mi propósito de ser oftalmóloga. Su presencia ha sido guía constante en cada paso de este proceso.

A mi familia, por su amor incondicional, sus palabras de aliento y su apoyo permanente, aun desde la distancia. Han sido un pilar fundamental que me ha sostenido y motivado en los momentos más retadores de este camino.

AGRADECIMIENTOS

“El agradecimiento no es solo la mayor de las virtudes, sino la madre de todas las demás.”

— **Cicerón**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis tutores, Dr. Roger Almanza Benito Rebollo, Dr. Enrique Carlos Ramos Clason y Dra. Stella Ortega Buelvas, por su valiosa orientación, compromiso y dedicación durante el desarrollo de este trabajo de grado. Su guía constante, sus observaciones precisas y su respaldo académico fueron fundamentales para alcanzar con éxito este objetivo.

Deseo hacer una mención especial al Dr. Roger Almanza, no solo por su excelencia como docente, sino por ir más allá de la enseñanza técnica: por inspirarnos a través de su ejemplo, cultivar en nosotros la humanidad, el pensamiento crítico y el amor por la cultura. Su influencia ha dejado huellas profundas que trascienden el ámbito académico.

También agradezco a mis demás docentes, quienes a lo largo de estos tres años de residencia contribuyeron significativamente a mi formación profesional y personal. Gracias por compartir con generosidad sus conocimientos, por su exigencia constante y por impulsarme siempre a dar lo mejor de mí.

A mis compañeros de residencia, por ser un respaldo invaluable durante estos tres años. Su compañía, colaboración y amistad convirtieron esta etapa en una experiencia profundamente enriquecedora y humana. Más que colegas, se han transformado en una familia elegida, y me siento afortunada de haber compartido este camino con personas a quienes aprecio sinceramente. Cada uno posee cualidades y virtudes únicas que valoro y admiro con profunda gratitud.

A mi familia, por ser mi apoyo constante. Gracias por escucharme durante horas, por darme la valentía para continuar persiguiendo mi sueño, por enseñarme que de los errores también se aprende y que, si caigo, debo levantarme. Son el motor de mi vida, y su amor ha sido el combustible indispensable para llegar hasta aquí.

Y finalmente, a todas aquellas personas que, con generosidad y afecto sincero, aportaron su granito de arena en este proceso, y cuyo apoyo ha sido fundamental para que hoy esté a las portas de culminar esta importante etapa académica.

**HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO
ESPECTRAL (OCT-SD), EN PACIENTES CON LUPUS TRATADOS CON
HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA**

**FINDINGS IN SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY
(SD-OCT) IN PATIENTS WITH LUPUS TREATED WITH
HYDROXYCHLOROQUINE AND CHLOROQUINE**

Díaz Briceño Laura Camila (1)

Benito Rebollo Roger Almanza (2)

Ortega Buelvas Stella (3)

Ramos Clason Enrique Carlos (4)

(1) Médico. Residente III año Oftalmología. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico. Esp. Oftalmología. Subespecialista Retina y Vítreo. Docente programa de Oftalmología. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(3) Médico. Esp. oftalmología Jefe del departamento de Imágenes Diagnósticas Oculares. Docente programa de Oftalmología. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(4) Médico. Esp. Estadística aplicada. M. Sc. Salud pública. Coordinador de Investigaciones Postgrados Médico Quirúrgicos. Docente programa de Oftalmología. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

RESUMEN.

Introducción: La cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) son antipalúdicos ampliamente utilizados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). No obstante, su uso prolongado se ha relacionado con toxicidad retiniana, una complicación potencialmente irreversible, detectable en etapas tempranas mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD).

Objetivo: Describir los hallazgos estructurales maculares mediante OCT-SD en pacientes con LES tratados con CQ o HCQ en una clínica oftalmológica de Cartagena, Colombia.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron historias clínicas e imágenes de OCT-SD de pacientes con diagnóstico confirmado de LES, tratados con CQ o HCQ. Se analizaron los mapas de reconstrucción tridimensional y la rejilla ETDRS. Se excluyeron dos ojos por condiciones estructurales que interferían con el análisis (maculopatía miópica y cirugía vítreorretiniana previa).

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes (78 ojos), con edad media de 42 años; el 95,6 % eran mujeres. Se evidenció una reducción significativa del espesor foveal en pacientes con más de 10 años de tratamiento con CQ, en comparación con el grupo HCQ ($p < 0,05$). El análisis de correspondencia mostró una fuerte asociación entre CQ y dosis acumuladas tóxicas.

Conclusión: La OCT-SD permitió identificar alteraciones estructurales tempranas que podrían estar asociadas a toxicidad retiniana en pacientes con LES tratados con antipalúdicos. Aunque este estudio no establece causalidad, los hallazgos son consistentes con la literatura internacional, lo que refuerza su validez externa y apoya el uso sistemático de OCT-SD en protocolos de tamizaje.

Palabras clave: (Cloroquina, Hidroxicloroquina, Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, Toxicidad retiniana, Dosis acumulada tóxica, Lupus eritematoso sistémico).

SUMMARY

Introduction: Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) are antimalarial drugs widely used in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). However, prolonged use has been associated with retinal toxicity, a potentially irreversible complication that can be detected in early stages through spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Objective: To describe macular structural findings using SD-OCT in patients with SLE treated with CQ or HCQ at an ophthalmology clinic in Cartagena, Colombia.

Methodology: Observational, descriptive, and retrospective study. Medical records and SD-OCT images of patients with confirmed SLE diagnosis treated with CQ or HCQ were reviewed. Three-dimensional reconstruction maps and the ETDRS grid were analyzed. Two eyes were excluded due to structural conditions that interfered with the analysis (myopic maculopathy and previous vitreoretinal surgery).

Results: A total of 40 patients (78 eyes) were included, with a mean age of 42 years; 95.6% were women. A significant reduction in central foveal thickness was found in patients treated with CQ for more than 10 years compared to those treated with HCQ ($p < 0.05$). Correspondence analysis showed a strong association between CQ use and toxic cumulative doses.

Conclusion: SD-OCT enabled the identification of early macular structural changes that may be associated with retinal toxicity in patients with SLE treated with antimalarials. Although this study does not establish causality, the findings are consistent with international literature, reinforcing their external validity and supporting the systematic use of SD-OCT in screening protocols.

KeyWords: (Chloroquine, Hydroxychloroquine, Spectral-domain optical coherence tomography, Retinal toxicity, Toxic cumulative dose, Systemic lupus erythematosus).

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune que puede comprometer múltiples órganos y sistemas, entre ellos el ojo. Dentro del tratamiento farmacológico, los antipalúdicos sintéticos derivados de la 4-aminoquinolina, como la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ), desempeñan un papel fundamental debido a sus efectos antiinflamatorios (1–3). Diversos estudios han demostrado que su uso regular disminuye la actividad de la enfermedad, reduce la tasa de exacerbaciones, y mejora la supervivencia global de los pacientes (4,5).

Sin embargo, el uso prolongado de CQ y HCQ puede conllevar efectos adversos a nivel ocular, siendo la toxicidad retiniana una de las complicaciones más graves. Esta condición, conocida como maculopatía tóxica, se caracteriza por una degeneración progresiva del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores, particularmente en la región parafoveal y pericentral, lo que puede llevar a pérdida visual irreversible si no es detectada precozmente (6–8). La toxicidad suele presentarse de forma silenciosa en las etapas iniciales, lo que resalta la importancia del tamizaje oportuno con técnicas diagnósticas sensibles (9,10).

Por lo anteriormente mencionado, la American Academy of Ophthalmology (AAO) emitió una actualización en 2016 con recomendaciones para el seguimiento de pacientes en tratamiento con CQ o HCQ, sugiriendo una evaluación oftalmológica basal durante el primer año y controles anuales a partir del quinto año de terapia o antes si existen factores de riesgo (11). Las herramientas recomendadas para el tamizaje incluyen la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD), autofluorescencia del fondo de ojo (FAF), campimetría 10-2 y el electroretinograma multifocal (mfERG), técnicas que permiten detectar signos estructurales y funcionales de toxicidad (12–14).

Entre estas pruebas, la OCT-SD se ha consolidado como una herramienta clave por su alta resolución y capacidad para identificar alteraciones tempranas de las capas externas de la retina, como la hiperreflectividad o disrupción de la zona elipsoide y/o adelgazamiento parafoveal (15–17). Un hallazgo típico en la OCT-SD de pacientes con toxicidad por antipalúdicos es el patrón en "platillo volador" (flying saucer sign), que refleja la conservación de la fovea central con pérdida de la retina parafoveal (18).

Adicionalmente, la evaluación topográfica de la mácula mediante la rejilla ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) permite cuantificar de forma precisa el grosor retiniano en anillos concéntricos alrededor de la fovea, divididos en zonas central (1mm), parafoveal (3mm) y perifoveal (6mm) (19). Estos anillos (1mm,3mm,6mm) permiten analizar patrones de adelgazamiento o engrosamiento macular en los diferentes cuadrantes y zonas de la retina, lo que facilita la identificación y comparación de alteraciones estructurales sutiles asociadas a toxicidad retiniana (20).

El uso del mapa ETDRS en OCT-SD ha demostrado ser una herramienta útil no solo para la detección precoz, sino también para la monitorización de cambios retinianos en pacientes con LES en tratamiento prolongado con CQ o HCQ (21). Estudios recientes han identificado que los cambios en el grosor del anillo parafoveal —particularmente en los cuadrantes inferior y nasal— pueden preceder a la manifestación clínica evidente de toxicidad retiniana (22). Por tanto, el análisis segmentado de la mácula con base en la rejilla ETDRS permite mejorar la sensibilidad del tamizaje estructural.

En instituciones como la Clínica de Oftalmología de Cartagena, es común el seguimiento de pacientes con LES tratados con antipalúdicos. En la práctica clínica se ha observado un aumento en la detección de alteraciones estructurales maculares sugestivas de toxicidad, incluso en pacientes asintomáticos. Estas observaciones motivan la necesidad de estudios que caractericen, con base en la tecnología OCT-SD, los patrones estructurales más frecuentes en esta población,

tanto a través del análisis segmentario por rejilla ETDRS como mediante la interpretación de los mapas topográficos tridimensionales, que permiten visualizar y cuantificar las variaciones en la estructura retiniana.

El presente estudio propone caracterizar los hallazgos estructurales detectados mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD), utilizando la evaluación del mapa topográfico macular tridimensional, complementado con el análisis cuantitativo por anillos de la rejilla ETDRS, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con cloroquina (CQ) o hidroxiclороquina (HCQ) en una clínica oftalmológica de Cartagena, Colombia. Se parte de un enfoque exploratorio orientado a describir patrones estructurales retinianos frecuentes en la población local. Así mismo, se espera que el comportamiento observado de estas variables permita establecer comparaciones con hallazgos descritos en la literatura internacional, contribuyendo al cuerpo de evidencia global sobre los efectos estructurales oculares asociados al uso prolongado de antipalúdicos en pacientes con LES.

MATERIALES Y METODOS

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, con enfoque mixto (cuantitativo-cualitativo), orientado a caracterizar los hallazgos estructurales maculares en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), en tratamiento con cloroquina (CQ) o hidroxiclороquina (HCQ), evaluados mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD). El diseño se basó en la revisión sistemática de historias clínicas y estudios oftalmológicos almacenados en la base de datos institucional de una Clínica Oftalmológica de Cartagena, Colombia.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico (LES) según criterios clínicos y muestras de laboratorio, tratados con cloroquina o hidroxiclороquina por un período igual o mayor a un (1) año, edad mayor a 18 años, registro en la base de datos clínica de la institución y disponibilidad de imágenes OCT-SD de calidad diagnóstica adecuada. Se excluyeron la presencia de patologías oculares concomitantes que dificulten la interpretación estructural del OCT, tales como opacidades de medios severas (por ejemplo, catarata densa o hemorragia vítrea), diagnóstico de glaucoma o presencia de miopía alta (mayor de -6 dioptrías), debido a su influencia en el grosor retiniano y la arquitectura macular, antecedente de cirugía vítreoretiniana, por la posible alteración estructural de la retina que podría interferir con el análisis por OCT-SD, uso concomitante de tamoxifeno, dado su efecto sinérgico con los antipalúdicos en la toxicidad retiniana.

Tamaño muestral

La muestra inicial estuvo conformada por 80 ojos. Sin embargo, se excluyeron dos ojos derechos debido a la presencia de condiciones que interferían con la interpretación de los hallazgos estructurales. En un caso, se identificó maculopatía miópica, y en el otro, antecedente de cirugía vítreo-retiniana secundaria a un desprendimiento de retina. Por lo tanto, la muestra final quedó constituida por 78 ojos para el análisis.

Procedimiento clínico

Se realizó una búsqueda exhaustiva en el sistema ÁgilMed de la Clínica Oftalmológica de Cartagena, utilizando como criterio de selección el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES). Los pacientes identificados fueron contactados telefónicamente para indagar acerca del uso de medicamentos antipalúdicos, específicamente cloroquina e hidroxiclороquina. Posteriormente, se recopilaron en el sistema datos demográficos y clínicos, incluyendo sexo, enfermedades concomitantes, medicamentos adicionales, agudeza visual y hallazgos del fondo de

ojo. Además, se verificó la disponibilidad de imágenes de tomografía de coherencia óptica de la mácula (OCT-SD).

Todas las lecturas e interpretaciones de los mapas de reconstrucción tridimensional de OCT-SD fueron realizadas por un mismo retinólogo. Adicionalmente, se analizaron los mapas de la rejilla ETDRS, evaluando los valores de los anillos correspondientes a 1mm, 3mm y 6mm, con el fin de caracterizar con mayor precisión las variaciones en el grosor macular.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó con el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se describieron con medianas y rangos intercuartílicos por su distribución no paramétrica estimada con la prueba de Shapiro Wilk. Las comparaciones de los hallazgos oculares se realizaron en variables cualitativas, con la prueba de Chi² o el Test exacto de Fisher según fuera necesario y en la cuantitativas con la prueba U de Mann Whitney, un valor $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Finalmente se realizó dos análisis de correspondencias múltiples utilizando las variables tipo fármaco y dosis tóxica en un modelo, mientras que en el segundo se utilizaron tipo de fármaco, tiempo de tratamiento y hallazgos en OCT.

RESULTADOS

Se identificaron 40 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con cloroquina (CQ) o hidroxiclороquina (HCQ). La mediana de edad fue de 49 años (RIC: 41–57), y el 87,5 % eran mujeres. Se excluyeron dos ojos derechos: uno por presentar maculopatía miópica y otro por antecedente de cirugía vítreoretiniana por desprendimiento de retina. En total, se analizaron 38 ojos derechos y 40 ojos izquierdos.

El 22,5 % de los pacientes presentaban comorbilidades, siendo la más frecuente la enfermedad renal crónica (12,5 %), seguida por hipertensión arterial (5 %) e hipotiroidismo (2,5 %). En cuanto al tratamiento, el 52,5 % de los pacientes recibía HCQ y el 47,5 % CQ. Se observó una dosis acumulada tóxica en el 30 % de los pacientes, todos pertenecientes al grupo tratado con CQ. Respecto a los medicamentos concomitantes, el 20 % usaba antihipertensivos, otro 20 % recibía corticoides u otros inmunomoduladores, y el 60 % no tenía medicación adicional a los antipalúdicos. El diagnóstico de LES fue realizado en el 92,5 % de los casos por laboratorio, en el 5 % por biopsia más laboratorio y en el 2,5 % mediante biopsia renal. Tabla 1.

En cuanto a los hallazgos oftalmológicos, la agudeza visual (LogMAR) presentó una mediana de 0,0 a 0,9. El fondo de ojo fue normal en el 46,1 % de los casos; se observaron cambios en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) en el 37,2 %, disminución del brillo foveal en el 15,4 % y membrana epirretiniana en el 5,1 %. No se reportaron casos de edema macular. En la OCT-SD se observaron cavitaciones en la capa de fotorreceptores en el 84,6 % de los pacientes, paquivasos en el 73,1 % y apolillamiento de la zona elipsoide en el 68,0 %. La atrofia foveal estuvo presente en el 15,4 %. Solo el 9 % de los estudios fueron normales. Otros hallazgos menos frecuentes incluyeron ausencia de la capa elipsoide, alteraciones del EPR, membrana epirretiniana y desprendimiento del epitelio neurosensorial. Tabla 2

Al comparar los hallazgos de agudeza visual, fondo de ojo y OCT-SD entre los grupos tratados con CQ y HCQ, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en el análisis de los anillos maculares se observó una diferencia significativa en el anillo de 1 mm (fóvea): los pacientes tratados con CQ presentaron una mediana de grosor de 230 μm (RIC 218–243), mientras que los tratados con HCQ tuvieron una mediana de 243 μm (RIC 233–250; $p = 0,001$). Tabla

2

Al estratificar por tiempo de tratamiento (1–4 años, 5–10 años y >10 años), se observaron alteraciones del EPR en el 50 % de los pacientes tratados con CQ por más de 10 años, mientras que no se observaron estas alteraciones en el grupo HCQ. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otros hallazgos del OCT-SD, Se observó que, en los pacientes con más de 10 años de tratamiento, el grosor foveal (anillo de 1 mm) fue significativamente mayor en el grupo tratado con hidroxiclороquina (mediana: 252 μ m; RIC: 242–258), en comparación con el grupo tratado con cloroquina (mediana: 233 μ m; RIC: 217–243), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Tabla 3.

Finalmente se realizó un análisis de correspondencia entre el tipo de fármaco y la presencia de dosis tóxica, observándose una fuerte relación entre CQ y dosis acumuladas tóxicas. Por el contrario, los pacientes tratados con HCQ presentaron dosis dentro del rango de seguridad, Figura 1. Otro análisis de correspondencia que incluyó el tipo de fármaco, el tiempo de tratamiento y los hallazgos estructurales en la OCT-SD, mostró una asociación entre el uso de CQ por más de 10 años y la presencia de apolillamiento de la capa elipsoide, cavitaciones en la misma capa y paquivasos, lo que refuerza su relación con toxicidad retiniana acumulativa, Figura 2.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar los hallazgos estructurales maculares detectados por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD), utilizando tanto el análisis cuantitativo por rejilla ETDRS como la evaluación del mapa topográfico macular tridimensional, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con cloroquina (CQ) o hidroxiclороquina (HCQ) en una clínica oftalmológica de Cartagena. A través de un enfoque observacional, descriptivo y retrospectivo, se logró analizar una muestra de 78 ojos, describiendo patrones estructurales que comprometen principalmente la retina externa.

En cuanto a las características clínicas, la mayoría de los pacientes fueron mujeres (87,5 %), lo cual es consistente con la literatura, dado que el LES tiene una clara predilección por el sexo femenino, especialmente en edad reproductiva (1). La mediana de edad fue 44 años se correlaciona con estudios que describen la afectación de LES en adultos jóvenes, grupo en el que el riesgo acumulativo de toxicidad por antipalúdicos puede ser significativo con el paso del tiempo (2).

Desde el punto de vista estructural, los hallazgos más frecuentes en la OCT-SD fueron las cavitaciones en la capa de fotorreceptores (84,6 %), la presencia de paquivasos (73,1 %) y el apolillamiento de la zona elipsoide (68,0 %), los cuales afectaron predominantemente las capas externas de la retina. Estos hallazgos son consistentes con lo descrito en la literatura sobre toxicidad por HCQ y CQ, donde se reporta compromiso temprano de la retina externa como manifestación inicial de daño estructural. Cabe destacar que solamente un 9 % de los estudios fueron normales, lo que evidencia una alta frecuencia de alteraciones estructurales incluso en pacientes asintomáticos, en línea con lo descrito por Melles y Marmor (5), quienes reportan que los cambios morfológicos pueden preceder a la pérdida visual irreversible.

Un hallazgo importante una diferencia en el grosor macular en el anillo de 1 mm (fóvea central) entre los grupos tratados con CQ e HCQ, siendo menor en el grupo CQ (mediana 230 μ m vs. 243 μ m, $p = 0,001$). Esta diferencia es estadísticamente significativa, ya que sugiere un mayor efecto deletéreo de la CQ sobre la región foveal. En estudios anteriores, se ha reportado una mayor toxicidad asociada al uso de CQ comparado con HCQ, debido a su mayor lipofilicidad, acumulación tisular y menor índice terapéutico (6). La atenuación foveal observada en el grupo CQ es coherente con patrones descritos de toxicidad en la literatura, como el signo en “platillo volador” en etapas más avanzadas (7). A diferencia de estudios realizados en poblaciones asiáticas y europeas, donde la toxicidad pericentral es más prevalente (Yam JC et al., 2010), en nuestro estudio se observaron alteraciones centradas en la retina parafoveal y foveal, lo cual puede deberse a diferencias fenotípicas, genéticas o en los patrones de uso del medicamento.

El análisis estratificado por tiempo de tratamiento reveló que los pacientes con más de 10 años de uso de CQ presentaron mayor frecuencia de alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR), en comparación con el grupo de HCQ, donde no se observaron dichas alteraciones. Esto refuerza el papel del tiempo de exposición como factor de riesgo independiente para el desarrollo de toxicidad, hallazgo ampliamente validado por estudios longitudinales y recomendaciones de guías internacionales como las de la American Academy of Ophthalmology (AAO) (8).

En cuanto a los hallazgos en el fondo de ojo, si bien cerca del 46 % fueron normales, se detectaron cambios compatibles con toxicidad en el resto de los casos, como alteraciones del EPR (37,2 %) y disminución del brillo foveal (15,4 %). Sin embargo, las manifestaciones estructurales detectadas por OCT-SD superaron en frecuencia a los hallazgos del fondo de ojo, lo que respalda la mayor sensibilidad de esta técnica para la detección temprana de toxicidad, tal como se ha documentado previamente (9).

El análisis de correspondencia evidenció una fuerte asociación entre el uso de cloroquina (CQ) y la presencia de hallazgos estructurales como cavitaciones en la capa de fotorreceptores, apolillamiento de la zona elipsoide y paquivasos, particularmente en tratamientos superiores a 10 años. Aunque no es posible establecer relaciones causales, estos hallazgos coinciden con patrones descritos en la literatura como sugestivos de toxicidad retiniana asociada a CQ. El análisis de correspondencia, como herramienta estadística multivariada, resulta útil en estudios observacionales para explorar asociaciones complejas entre variables clínicas y estructurales, contribuyendo a la generación de hipótesis y a una mejor comprensión de los posibles efectos acumulativos de estos fármacos sobre la retina.

Desde el punto de vista metodológico, contar con la interpretación de un solo retinólogo con experiencia y aplicar criterios de selección bien definidos ayudó a darle mayor solidez y coherencia a los resultados del estudio. Es importante reconocer algunas limitaciones: el carácter retrospectivo impide establecer

relaciones causales definitivas y la ausencia de pruebas funcionales complementarias (como el mfERG o la campimetría 10-2) limita la evaluación integral de la función visual. Además, no se realizó un análisis longitudinal del cambio estructural, lo cual podría ser abordado en futuras investigaciones.

En conclusión, este estudio permitió observar que tanto el análisis segmentado por rejilla ETDRS como la evaluación de la topografía tridimensional de la mácula mediante OCT-SD fueron útiles para describir cambios estructurales tempranos en pacientes con LES tratados con antipalúdicos. Se encontró una mayor afectación en quienes usaban cloroquina, especialmente en aquellos con más de 10 años de tratamiento, donde también se evidenciaron dosis acumuladas tóxicas y casos de atrofia foveal. A pesar de estas alteraciones en la OCT, la mayoría de los pacientes no presentaban síntomas visuales ni cambios evidentes en el fondo de ojo, lo que concuerda con lo reportado en otros estudios sobre la progresión silenciosa de la toxicidad retiniana. Estos resultados destacan la importancia de fortalecer los protocolos de tamizaje, incorporando herramientas que permitan detectar a tiempo estos cambios y evitar complicaciones visuales a futuro.

CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo se describieron alteraciones estructurales maculares observadas mediante OCT-SD en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con cloroquina o hidroxiclороquina, compatibles con patrones de toxicidad retiniana previamente reportados en la literatura.

Se observó una reducción significativa del grosor foveal en pacientes tratados con cloroquina, especialmente en aquellos con más de 10 años de exposición, lo que refuerza la posible relación entre el uso prolongado de este fármaco y mayor afectación estructural.

Los hallazgos más frecuentes —como cavitaciones en la capa de fotorreceptores y apolillamiento de la zona elipsoide— fueron detectados principalmente en pacientes

asintomáticos, lo cual subraya la utilidad clínica del OCT-SD y del análisis segmentado por rejilla ETDRS como herramientas sensibles para la evaluación estructural.

Estos resultados sugieren la importancia de desarrollar estudios prospectivos y longitudinales que permitan establecer correlaciones funcionales y confirmar la progresión estructural inducida por antipalúdicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110–21.
2. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20–8.
3. Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(1):243–63.
4. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257–68.
5. Alarcón GS, McGwin G Jr, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):568–77.
6. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–94.
7. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):649–56.
8. Marmor MF, Hu J. Effect of disease and drug therapy on retinal structure and function in systemic lupus erythematosus. *Prog Retin Eye Res*. 2014;37:1–20.
9. Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. Spectral-domain optical coherence tomography detects early-stage hydroxychloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(9):1277–81.
10. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453–60.

11. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):301–7.
12. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence in early hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1729–31.
13. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal structure and function in hydroxychloroquine users: the flying saucer sign. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(5):682–7.
14. Birch DG, Fish GE. Retinal toxicity associated with chronic exposure to chloroquine or hydroxychloroquine. *Retina*. 1987;7(3):124–9.
15. Chen E, Brown DM, Benz MS, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy. *Retina*. 2010;30(11):1724–32.
16. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, et al. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(9):1187–92.
17. Cabral T, Munk MR, Yannuzzi NA, et al. Retinal imaging in hydroxychloroquine toxicity. *Eye (Lond)*. 2020;34(1):165–73.
18. Rodríguez-Padilla JA, Hedges TR 3rd, Monson B, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(6):775–80.
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786–806.
20. Debellemannièr G, et al. Macular thickness profiles in hydroxychloroquine toxicity: a comparative analysis. *Retina*. 2021;41(2):309–15.
21. Puche N, Querques G, About F, et al. Early spectral domain OCT signs of chloroquine maculopathy in patients with Sjögren's syndrome. *J Ophthalmol*. 2015;2015:327393.
22. de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in hydroxychloroquine retinopathy using automated analysis of OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3339–50.

TABLAS

Tabla 1. Caracterización Epidemiológica

	N	%
Edad Me (RIC)	49 (41 – 57)	
Sexo		
F	35	87.5
M	5	12.5
Ojo		
OD	38	48.7
OI	40	51.3
Comorbilidad	9	22.5
ERC	5	12.5
HTA	2	5.0
Fibromialgia	2	5.0
DM	1	2.5
Hipotiroidismo	1	2.5
Nefropatía LES	1	2.5
Vasculopatía LES	1	2.5
Tratamiento		
Cloroquina	19	47.5
Hidroxicloroquina	21	52.5
Dosis día		
Administrada	200 (116 - 250)	
Calculada	335 (151 - 390)	
Dosis tóxica	12	30.0
Cloroquina	12	30.0
Hidroxicloroquina	0	0.0
Interrupción de medicamentos	5	12.5
Medicamentos concomitantes		
Antihipertensivos	8	20.0
Corticoides/Inmunomoduladores	8	20.0
Tiempo de tratamiento (años) Me (RIC)	6.5 (3 - 11)	
Diagnostico		
Laboratorio	37	92.5
Biopsia y laboratorio	2	5.0
Biopsia renal	1	2.5

Tabla 2

	Total N=78	Cloroquina N=38	Hidroxicloroquina N=40	Valor p
Agudeza Visual LogMar	0.0 (0.0 – 0.09)	0.0 (0.0 – 0.17)	0.0 (0.0 – 0.09)	0.1537
Fondo de ojo				
Normal	36 (46.1)	18 (47.4)	18 (45.0)	0.8336
Cambios EPR	29 (37.2)	12 (31.6)	17 (42.5)	0.3184
Disminución brillo foveal	12 (15.4)	6 (15.8)	6 (15.0)	0.9230
MER	4 (5.1)	2 (5.3)	2 (5.0)	0.9999
Edema macular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	--
OCT				
Cavitación capa foto receptores	66 (84.6)	32 (84.2)	34 (85.0)	0.9230
Paquivasos	57 (73.1)	29 (76.3)	28 (70.0)	0.5296
Apolillamiento capa elipsoide	53 (68.0)	27 (71.1)	26 (65.0)	0.5669
Atrofia foveal	12 (15.4)	6 (15.8)	6 (15.0)	0.9230
Normal	7 (9.0)	4 (10.5)	3 (7.5)	0.7081
Ausencia de capa elipsoide	6 (7.7)	3 (7.9)	3 (7.5)	0.9478
OCT7AltEPR	2 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	0.9999
MER	2 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	0.9999
Desprendimiento neurosensorial	1 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.4871
Grosor Macular Me (RIC)				
1mm	241 (223 - 248)	230 (218 - 243)	243 (233 - 250)	0.0106
3mm superior	318 (304 - 325)	314 (293 - 327)	318 (306 - 324)	0.5585
3mm nasal	316 (303 - 324)	316 (288 - 327)	315 (306 - 320)	0.7641
3mm inferior	312 (298 - 323)	315 (289 - 325)	311 (301 - 322)	0.9721
3mm temporal	304 (290 - 312)	304 (279 - 312)	305 (295 - 311)	0.5856
6mm superior	280 (268 - 290)	281 (270 - 289)	279 (268 - 290)	0.9641
6mm nasal	293 (277 - 303)	297 (284 - 304)	290 (272 - 297)	0.1298
6mm inferior	266 (256 - 275)	269 (260 - 278)	263 (253 - 274)	0.2707
6mm temporal	263 (251 - 273)	263 (254 - 271)	259 (249 - 276)	0.9045

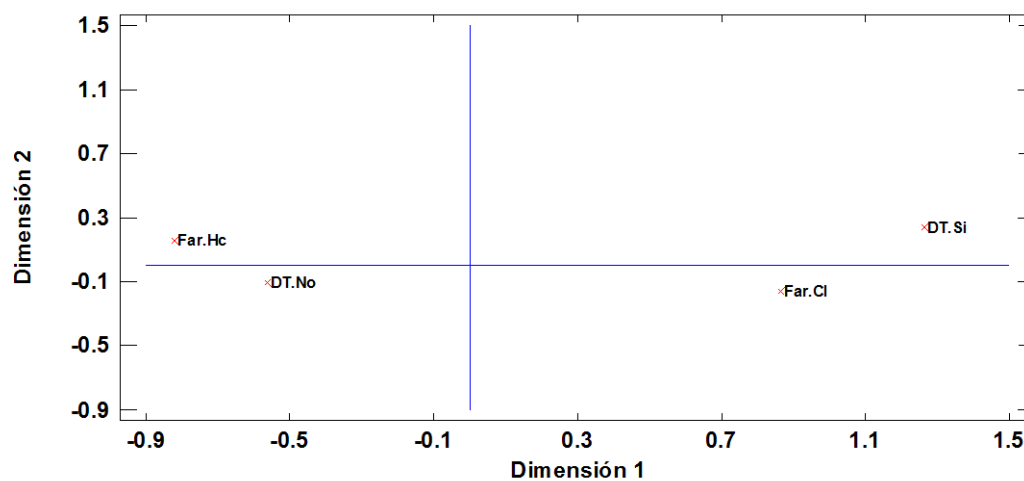
Tabla 3

	Cloroquina			Hidroxicloroquina		
	De 1 a 4 años N=16	De 5 a 10 años N=6	Mayor de 10 años N=16	De 1 a 4 años N=15	De 5 a 10 años N=16	Mayor de 10 años N=9
Grosor Macular Me (RIC)						
1mm	223 (219 - 244)	237 (204 - 244)	233 (217 - 243)	243 (237 - 248)	241 (228 - 249)	252 (242 - 258)*
3mm superior	325 (294 - 331)	296 (287 - 309)	316 (284 - 323)	318 (305 - 323)	308 (304 - 329)	323 (320 - 325)
3mm nasal	322 (295 - 331)	304 (288 - 316)	314 (265 - 327)	315 (308 - 320)	308 (302 - 319)	319 (317 - 322)
3mm inferior	321 (293 - 327)	298 (281 - 310)	311 (273 - 324)	312 (300 - 317)	304 (299 - 327)	312 (310 - 322)
3mm temporal	311 (280 - 317)	287 (260 - 298)	301 (271 - 311)	302 (295 - 309)	296 (290 - 313)	309 (305 - 312)
6mm superior	283 (272 - 289)	269 (256 - 282)	279 (266 - 292)	274 (264 - 297)	274 (262 - 285)	282 (280 - 290)
6mm nasal	299 (289 - 303)	288 (278 - 305)	295 (261 - 306)	289 (272 - 310)	285 (272 - 295)	294 (290 - 298)
6mm inferior	269 (263 - 278)	257 (251 - 271)	271 (251 - 277)	263 (252 - 281)	259 (250 - 271)	265 (263 - 272)
6mm temporal	267 (259 - 273)	248 (237 - 258)	263 (258 - 268)	261 (246 - 281)	254 (246 - 275)	267 (258 - 269)

* valor de $p < 0,05$
comparado con el
mismo parámetro en el
mismo rango de
tiempo del grupo
cloroquina

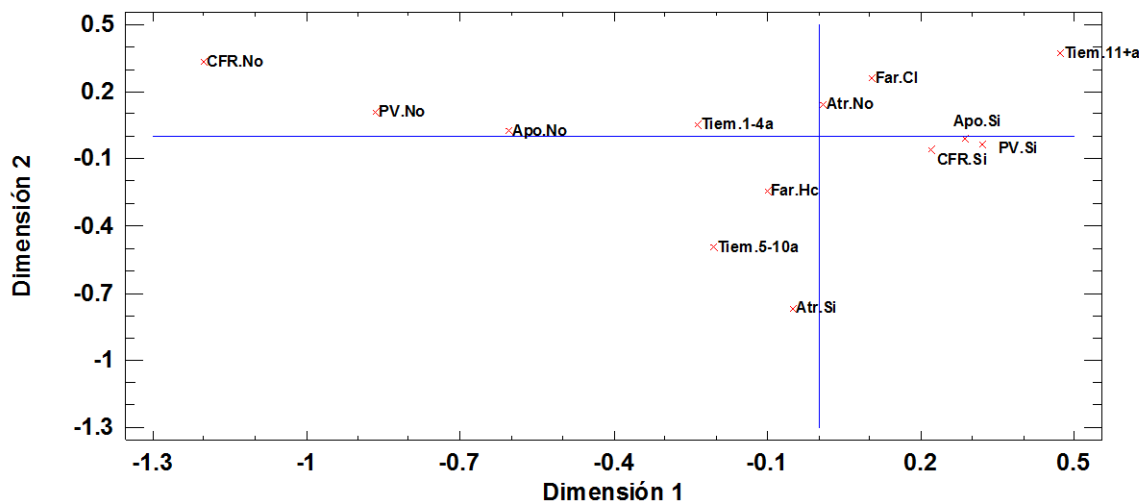
FIGURA

Figura 1. Análisis de correspondencia del uso de fármacos y dosis tóxica



Far.Cl= Cloroquina; Far.Hc=Hidroxiclороquina; DT=Dosis tóxica

Figura 2. Análisis de correspondencia de hallazgos en el OCT con fármaco utilizado y tiempo de tratamiento



Far.Cl= Cloroquina; Far.Hc=Hidroxiclороquina; Tiem.1-4a= Tiempo de tratamiento entre 1 a 4 años; Tiem.5-10a= Tiempo de tratamiento entre 5 a 10 años; Tiem.11+a= Tiempo de tratamiento mayor de 10 años; CFR= cavitación de la capa de fotorreceptoras; PV= paquivasos; Apo= apolillamiento de la capa elipsoide; Atr= atrofia foveal

ANEXOS

1. Tabulación de los pacientes del estudio
2. Imágenes de OCT de paciente con mapa de reconstrucción tridimensional, y rejilla ETDRS.