



**DETECCIÓN PRECOZ DE TOXICIDAD RETINIANA POR
ANTIPALÚDICOS.**

ESTUDIO CON MICROPERIMETRÍA Y OCT.

Análisis de la microperimetría y tomografía de coherencia óptica como métodos de cribado para la toxicidad macular por tratamiento crónico con antipalúdicos en enfermedades reumatológicas y dermatológicas.

Cinta Murcia Bello

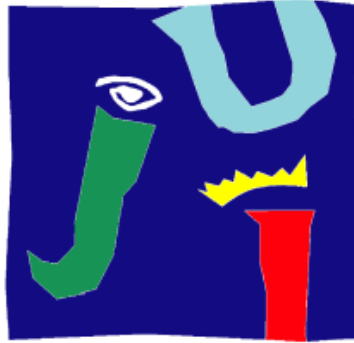
Directores:

Maria Victoria Ibáñez Gual

Lucía Martínez-Costa Pérez

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

Departamento de Enfermería



**UNIVERSITAT
JAUME I**

**DETECCIÓN PRECOZ DE TOXICIDAD RETINIANA
POR ANTIPALÚDICOS.
ESTUDIO CON MICROPERIMETRÍA Y OCT.**

Tesis doctoral presentada por:
Cinta Murcia Bello

Para obtener el título de doctora por la Universitat Jaume I de
Castellón

Directores:
M. Victoria Ibáñez Gual
Lucía Martínez-Costa Pérez

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud
Departamento de Enfermería

Universitat Jaume I
Febrero 2017

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer que este proyecto vea la luz a mis directoras de Tesis, la Dra. Lucía Martínez-Costa Pérez y la Dra. Victoria Ibáñez Gual, ya que sin ellas no habría sido posible. Ellas han sido las impulsoras de este trabajo y con sus consejos y afán investigador he conseguido sacar adelante este estudio tan gratificante.

A los miembros del servicio de Oftalmología durante mi residencia en el Hospital Dr. Peset, por ser desde entonces y para siempre mis compañeros. Y especialmente a todos aquellos que de una manera u otra participaron alguna vez de este proyecto.

Al servicio de Reumatología del Hospital Dr. Peset, por su generosa y desinteresada colaboración.

A Victoria y a Rafa, enfermeros que con su tiempo y dedicación me han ayudado y mucho durante la recogida de datos.

A mis actuales compañeros del servicio de Oftalmología del Hospital Francesc de Borja, en Gandía, que con su apoyo diario hacen que la experiencia de la oftalmología resulte tan agradecida.

Y a mi marido, que me lo da todo...

A la oftalmología

RESUMEN

Título: Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Objetivos: Analizar la utilidad de la microperimetría y la OCT en la detección precoz de la toxicidad retiniana por cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ). Describir los hallazgos obtenidos atribuibles al tratamiento con CQ e HCQ y su correlación con los diferentes factores de riesgo y determinar la incidencia de la toxicidad retiniana relacionada al tratamiento con dichos fármacos.

Metodología: El estudio se ha realizado en dos fases. El diseño del trabajo en su fase I es un estudio prospectivo de casos y controles. Contamos con 413 pacientes provenientes de los servicios de reumatología y de dermatología del hospital Dr Peset de los cuales 209 eran casos y 204 eran controles. Para los controles además contamos con algunos voluntarios sanos. Se excluyeron a todos los pacientes con patología retiniana previa así como los exámenes con una fiabilidad inferior al 75% quedando 200 controles y 194 casos. Las variables independientes para la fase I han sido los datos antropométricos, el tipo de fármaco prescrito, dosis diaria y acumulada y la duración del tratamiento. Como variables resultado principalmente tenemos los valores de sensibilidad retiniana correspondientes al área macular obtenidos por microperimetría y por campimetría convencional.

La fase II es un estudio descriptivo y de utilidad de la OCT como test diagnóstico. Se incluyó a todos los casos de la fase I que hubieran superado la mitad de

la dosis tóxica acumulada que son 111 pacientes de los cuales 57 la habían superado para la HCQ y 54 para la CQ. De éstos, sólo 59 (51,3%) acudieron a realizar el examen con OCT. Las variables independientes para esta fase son las mismas que en la fase I. y las variables resultado son los datos cuantitativos de grosor macular obtenidos por OCT así como alteraciones cualitativas en las líneas que representan las capas externas de la retina.

Resultados: Tanto la microperimetría como la OCT resultan útiles en el diagnóstico y seguimiento de la toxicidad macular por antipalúdicos. La microperimetría además muestra resultados alterados de una forma más precoz que la OCT. Encontramos una incidencia de alteraciones en la microperimetría del 8,76%. Estos hallazgos son más frecuentes en los pacientes tratados con CQ que con HCQ.

Conclusiones: La microperimetría es un test a tener en cuenta en la primera línea de exámenes para el cribado de la toxicidad. Además tanto la OCT como la microperimetría son válidos para el seguimiento de estos pacientes.

Palabras Clave: Toxicidad, cloroquina, hidroxiclороquina, microperimetría, OCT.

ABSTRACT

Title: Early detection of retinal toxicity by antimalarials. Study with microperimetry and OCT.

Objectives: To analyze the usefulness of microperimetry and OCT in the early detection of retinal toxicity by chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ). To describe the findings attributable to treatment with CQ and HCQ and their correlation with the different risk factors and to determine the incidence of retinal toxicity related to treatment with these drugs.

Methodology: The study was carried out in two phases. The design of the work in its phase I is a prospective case-control study. We had 413 patients from the services of rheumatology and dermatology of the hospital Dr Peset of which 209 were cases and 204 were controls. For the controls we also have some healthy volunteers. All patients with previous retinal pathology and exams with a reliability of less than 75% were excluded, leaving 200 controls and 194 cases. The independent variables for phase I were the anthropometric data, the type of drug prescribed, daily and accumulated dose and duration of treatment. As result variables we mainly have the retinal sensitivity values corresponding to the macular area obtained by microperimetry and by conventional campimetry. Phase II is a descriptive and useful study of OCT as a diagnostic test. We included all cases of phase I that had surpassed half of the accumulated toxic dose, which are 111 patients out of which 57 had exceeded it for HCQ and 54 for QC. Of these, only 59 (51.3%) attended the OCT exam. The independent variables for this phase are the same as in phase I and the outcome

variables are the quantitative data of macular thickness obtained by OCT as well as qualitative alterations in the lines representing the external layers of the retina.

Results: Both microperimetry and OCT are useful in the diagnosis and monitoring of macular toxicity by antimalarials. Microperimetry also shows altered results earlier than OCT. We found an incidence of alterations in the microperimetry of 8.76%. These findings are more common in patients treated with CQ than with HCQ.

Conclusions: Microperimetry is a test to be taken into account in the first line of tests for toxicity screening. In addition, both OCT and microperimetry are valid for the follow-up of these patients.

Key words: Toxicity, chloroquine, hydroxychloroquine, microperimetry, OCT.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN:.....	1
2	MARCO TEÓRICO:.....	3
2.1	EL SISTEMA INMUNE.....	3
2.1.1	El sistema inmune adaptativo	5
2.2	AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	6
2.3	GLUCOCORTICOIDES.....	8
2.4	FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.....	11
2.5	ANTIPALÚDICOS. CLOROQUINA (CQ) E HIDROXICLOROQUINA (HCQ).....	14
2.5.1	Historia	14
2.5.2	Propiedades químicas	15
2.5.3	Efectos farmacológicos.....	15
2.5.4	Efectos tóxicos y adversos diferentes a retinopatía	16
2.5.5	Toxicidad retiniana por antipalúdicos	18
2.5.5.1	Fisiopatología	18
2.5.5.2	Incidencia y prevalencia	19
2.5.5.3	Factores de riesgo	20
2.5.5.3.1	Dosis Diaria.....	20
2.5.5.3.2	Duración del tratamiento.....	26
2.5.5.3.3	Dosis acumulada	26
2.5.5.3.4	Edad.....	27
2.5.5.3.5	Patología sistémica.....	27
2.5.5.3.6	Patología macular o retiniana asociada	28
2.5.5.3.7	Tamoxifeno	28
2.5.5.3.8	Factores genéticos	28
2.5.5.4	Clínica	29
2.5.5.5	Métodos de detección	31

2.5.5.5.1	Retinoscopia.....	31
2.5.5.5.2	Rejilla de Amsler.....	32
2.5.5.5.3	Test de los colores.....	33
2.5.5.5.4	Angiografía fluoresceínica.....	33
2.5.5.5.5	Campimetría.....	34
2.5.5.5.6	Electrorretinograma.....	34
2.5.5.5.7	Autofluorescencia	35
2.5.5.5.8	Tomografía de coherencia óptica (OCT) y Microperimetría.	35
2.5.5.6	Recomendaciones de cribado	36
2.6	CAMPIMETRÍA CONVENCIONAL.....	45
2.6.1	Descripción de la técnica.....	45
2.6.2	Conceptos básicos	47
2.6.3	Descripción de los programas maculares con el perímetro Octopus	52
2.6.4	Aplicación al diagnóstico de maculopatía por antipalúdicos	54
2.7	MICROPERIMETRÍA.	55
2.7.1	Descripción de la técnica.....	55
2.7.2	Aplicación a la toxicidad macular por antipalúdicos	68
2.7.3	Utilidad en DMAE	68
2.7.4	Utilidad en glaucoma	69
2.7.5	Otros usos.....	69
2.8	TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.	69
2.8.1	Descripción de la técnica y del test empleado en nuestro trabajo.....	69
2.8.2	Aplicación a la toxicidad macular por antipalúdicos	74
3	OBJETIVOS.....	83
3.1	Objetivos fase I. Estudio con microperimetría	83
3.2	Objetivos fase II. Estudio con OCT.....	83
4	MATERIAL Y MÉTODOS.	85

4.1	Material y métodos fase I. Estudio con microperimetría.....	85
4.1.1	Ética	87
4.1.2	Variables.....	87
4.1.3	Recogida y análisis de resultados fase I	88
4.2	MATERIAL Y MÉTODOS FASE II. ESTUDIO CON OCT.....	90
4.2.1	Variables.....	90
4.2.2	Recogida y análisis de resultados.....	90
5	RESULTADOS.	93
5.1	Resultados fase I. Estudio con microperimetría.....	93
5.2	Resultados fase II. Estudio con OCT	104
6	DISCUSIÓN.....	109
6.1	Discusión fase I. Estudio con microperimetría	109
6.2	Discusión fase II. Estudio con OCT.....	118
7	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	131
8	CONCLUSIONES	135
9	BIBLIOGRAFIA.....	139

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

1 INTRODUCCIÓN:

Este trabajo surge tanto de la necesidad de mejorar los métodos de diagnóstico precoz de la toxicidad macular por antipalúdicos como de establecer un protocolo de cribado. La toxicidad retiniana por estos fármacos se ha descrito desde el año 1959 y con incidencias variables según las series pero en torno al 4%. Además, el daño producido es irreversible por lo que es fundamental disponer de métodos diagnósticos precoces. Aún hoy desconocemos exactamente la fisiopatología del proceso.

Hasta la fecha contamos con diferentes exámenes para su detección pero en este trabajo tratamos de establecer cuáles de ellos son los más pertinentes para un mejor diagnóstico. Estudiamos la utilidad de la microperimetría y la OCT como métodos de cribado así como la incidencia y su asociación con los diferentes factores de riesgo.

En el desarrollo del capítulo 2 veremos el marco teórico e histórico del tratamiento para las enfermedades reumatológicas, la situación actual del tratamiento con antipalúdicos así como los factores de riesgo asociados a la toxicidad y los métodos empleados para su detección precoz. Describiremos los diferentes test diagnósticos de los que disponemos y su aplicación. En el capítulo 3 desarrollaremos el trabajo que nos ocupa, el estudio de la microperimetría y la OCT como métodos de diagnóstico precoz para la toxicidad macular por antipalúdicos, Analizaremos los resultados obtenidos para poder pasar al capítulo 4 en el que expondremos las conclusiones que se puedan extraer de nuestro trabajo.

2 MARCO TEÓRICO:

2.1 EL SISTEMA INMUNE.

El sistema inmune podemos dividirlo en un sistema innato y un sistema adaptativo. Las células más importantes que componen el sistema inmune innato son los macrófagos y los linfocitos natural killer (NK). Estas células tienen la capacidad de reaccionar frente a moléculas patógenas de multitud de microorganismos. Esta reacción puede producirse por reconocimiento directo de una molécula extraña que sea común a muchos microorganismos o por reconocimiento de sustancias que genera el huésped ante una infección. Cuando se produce este reconocimiento, el sistema inmune puede inducir directamente la destrucción de las moléculas peligrosas o pueden retrasar la enfermedad para dar tiempo a desencadenar otras armas inmunitarias que dependerán del sistema adaptativo. Además las células del sistema innato deben distinguir entre las moléculas de los microbios patógenos, de los no patógenos y de las moléculas propias.

Los macrófagos derivan de otras células más indiferenciadas que son los monocitos y proceden de la médula ósea. El sistema monocito-macrófago tiene como hemos visto un papel fundamental en la primera línea defensiva de la inmunidad innata pero también juega un papel muy importante como activador de la respuesta inmunitaria adaptativa. Éste se efectúa o bien actuando como células presentadoras de antígenos o bien liberando diferentes sustancias como algunas interleuquinas (IL) tales como IL-2 o IL-6 o el factor de necrosis tumoral (TNF) para activar a los linfocitos T y B, protagonistas de la inmunidad adaptativa.

Las células presentadoras de antígenos expresan en su membrana porciones del antígeno para que puedan ser detectados por otras células del sistema inmune. Como se ha comentado, el sistema monocito-macrófago ejerce esta función sin embargo las células presentadoras de antígenos más importantes del sistema inmune son las células dendríticas. Hay varios tipos de células dendríticas las cuales expresan también sustancias como IL-12 e IL-10. Además son las células productoras de interferón- α (IFN- α) más importantes. Todas estas sustancias se implican en la respuesta de la inmunidad adaptativa por la activación de los linfocitos B y T y además la unión del antígeno a la célula presentadora de antígeno también hace que se active la respuesta innata. Vemos de esta manera que ambas respuestas inmunitarias están estrechamente unidas y actúan simultáneamente como barrera defensiva.

Los linfocitos NK pueden estar activados o no y cuando lo están son capaces de destruir aquellas células del huésped que estén infectadas por el microorganismo. La detección de las células propias del huésped por parte de los NK es uno de los principales mecanismos de protección para evitar las enfermedades autoinmunes.

Otras células que componen el sistema inmune son los granulocitos, que derivan también de la médula ósea y que pueden diferenciarse en eosinófilos, basófilos o neutrófilos. Los neutrófilos expresan receptores de membrana para algunas inmunoglobulinas (Ig) o para componentes del complemento, cuando se produce la unión con alguno de estos, los neutrófilos liberan sustancias agresivas frente al agente extraño. Los eosinófilos también expresan receptores para Ig así como los basófilos aunque la actividad de estos últimos es menos conocida.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas que se activan en forma de cascada cuyo producto final, el complejo de ataque, tiene una gran capacidad lítica contra las células agresoras.

2.1.1 El sistema inmune adaptativo

La característica fundamental del sistema inmune adaptativo es que genera una respuesta específica para cada antígeno extraño. Esto se consigue mediante una sensibilización que se produce con el primer contacto con el antígeno de manera que si el organismo vuelve a entrar en contacto con el mismo antígeno, el sistema inmune adaptativo lo reconoce y responde más rápida y agresivamente.

Las principales células que componen este sistema son los linfocitos B, que protagonizan la respuesta humoral, y los linfocitos T, que protagonizan la respuesta celular. Ambas proceden de la médula ósea. El linfocito B madura en la propia médula ósea y es capaz de generar infinidad de anticuerpos que actuarán contra los antígenos. Los linfocitos T sin embargo maduran en el timo. En esta maduración que se produce en el timo es fundamental el reconocimiento de los antígenos propios y destruir aquellas células que reconocen los antígenos del propio organismo y evitar su maduración. El fallo en este sistema constituye la base de las enfermedades autoinmunes. Los linfocitos T expresan en su membrana proteínas de superficie que les conferirán diferentes funciones. Linfocitos T y linfocitos B interactúan en la respuesta inmunitaria.¹

2.2 AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Como se ha comentado anteriormente, la autoinmunidad es el resultado del fracaso de los sistemas que regulan la tolerancia inmunitaria del propio organismo. La autoinmunidad puede estar mediada tanto por anticuerpos como por células, es decir, tanto por respuesta humoral como celular. A los anticuerpos que reaccionan frente al propio organismo el individuo se les llama autoanticuerpos. Sin embargo la manifestación de autoinmunidad no siempre implica que exista enfermedad puede aparecer de forma habitual en multitud de procesos patológicos. Para clasificar una enfermedad como autoinmune, es necesario que se detecte la respuesta autoinmune y además que se objetive un daño producido por dicha respuesta. Las enfermedades autoinmunes son por tanto un conjunto de enfermedades en las que el daño al organismo se genera por la reacción de los autoanticuerpos frente a los antígenos propios.

Para controlar la progresión de estas enfermedades, el tratamiento podría dirigirse a restablecer el mecanismo dañado de selección de células autoagresoras o a disminuir la actividad de aquellas células que maduraron para atacar al propio organismo. Es decir, a evitar que se produzcan los autoanticuerpos o a minimizar el daño que éstos producen.

La mayoría de tratamientos se basan en la segunda opción, en la inmunosupresión, lo que merma la capacidad de destrucción de tejidos que tienen las células autoinmunes. Sin embargo la inmunosupresión también afecta a las células que actúan

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

contra patógenos extraños. Por lo tanto el organismo es más vulnerable a las infecciones.²

Los antipalúdicos son una elección frecuente en el tratamiento de enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Artritis Reumatoide (AR). Por un mecanismo no bien conocido consiguen mejorar el estado del paciente con la ventaja de no producir inmunosupresión.

Tanto el LES como la AR son patologías características de mujeres en edad fértil aunque podemos verlas en ambos sexos y diferentes grupos de edad. El LES afecta principalmente a la piel y mucosas, articulaciones, riñones, sistema nervioso y a las células sanguíneas. La AR a las articulaciones periféricas pero también puede presentar manifestaciones como vasculitis, osteoporosis, signos pleuropulmonares, neurológicos y en mucosas.

El objetivo del tratamiento para estas enfermedades es disminuir el dolor, paliar los síntomas y evitar la evolución. El primer escalón terapéutico lo constituyen los antiinflamatorios no esteroideos, que podrían disminuir el dolor y la inflamación. Sin embargo no tienen un efecto inmunosupresor. El siguiente escalón serían los antiinflamatorios esteroideos, es decir, los glucocorticoides. Éstos además de tener un potente efecto antiinflamatorio, consiguen mermar el sistema inmune y por tanto la agresividad de los autoanticuerpos. El siguiente escalón lo constituyen los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). En este grupo se incluyen los antipalúdicos. Los fármacos de este grupo tienen en general un escaso poder antiinflamatorio y analgésico. A pesar de no conocerse bien el mecanismo de acción de

algunos FAME en cuanto al control de las enfermedades reumatológicas, lo cierto es que los pacientes mejoran su clínica además de disminuir los títulos de anticuerpos en sangre y ralentizar la progresión de la enfermedad³. La administración de estos fármacos permite disminuir o anular la dosis de los corticoides y así minimizar los abundantes efectos secundarios por esteroides aunque los FAME tampoco están exentos de efectos secundarios. El efecto de estas terapias ha sido tan beneficioso que las últimas revisiones recomiendan introducir los FAME como primer escalón terapéutico en enfermedades como la AR.⁴

2.3 GLUCOCORTICOIDES.

Las acciones antiinflamatoria e inmunomoduladora de los corticoides están estrechamente unidas entre sí. Los glucocorticoides tienen un importante efecto en los linfocitos. Por una parte hacen que el número de estas células en sangre descienda y por otra alteran la respuesta inmune que depende de ellas. Por este motivo son fármacos que resultan tremendamente útiles como antiinflamatorios y como moduladores de la respuesta inmune en enfermedades que derivan de reacciones inmunes indeseadas como las alergias, el rechazo a los trasplantes o las enfermedades autoinmunes.

Sin embargo como hemos comentado los efectos secundarios de los glucocorticoides afectan a diferentes sistemas del organismo:

- Equilibrio hidro-electrolítico. Estos efectos son más propios de los mineralcorticoides que de los glucocorticoides. Sin embargo puede aparecer hipertensión arterial (HTA).

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

- Cambios metabólicos. Producen hiperglucemia. Ésta puede controlarse con dieta o medicación por lo que la *diabetes mellitus* no constituye una contraindicación para iniciar tratamiento con ellos. También producen una alteración de la distribución de la grasa con aumento de peso.
- Reacciones inmunitarias. Por su efecto inmunomodulador, disminuye también la respuesta inmune frente a infecciones y puede reactivar enfermedades como la tuberculosis latente.
- Úlceras pépticas. Este efecto ha sido objeto de múltiples debates. No está claro que participe directamente en la producción de estas lesiones.
- Miopatía. Pueden producir una miopatía caracterizada por debilidad de la parte proximal de las extremidades.
- Cambios conductuales. Pueden presentarse de diversas formas, desde insomnio o nerviosismo a sicosis o tendencias suicidas. No son un efecto frecuente.
- Afectación oftalmológica. Es bien conocida la producción de cataratas subcapsulares posteriores en pacientes con glucocorticoides sistémicos. Su formación depende tanto de la dosis como de la duración del tratamiento. Asimismo pueden producir aumentos de la presión intraocular (PIO) con el consiguiente daño al nervio óptico.
- Osteoporosis. Este es otro de los efectos bien conocidos del tratamiento de larga duración con corticoides. También depende tanto del tiempo

como de la dosis del tratamiento. Afecta a pacientes de ambos sexos y de todas las edades y puede ser grave.

- Osteonecrosis. Es un efecto relativamente frecuente. Suele afectar a la cabeza del fémur aunque también su parte distal o a la cabeza del húmero. También es tiempo y dosis dependiente
- Regulación del crecimiento y desarrollo. No es conocido totalmente el mecanismo por el que frena el crecimiento pero parece que favorece el cierre prematuro de los cartílagos fisarios. No está bien desarrollado el posible efecto teratogénico que puedan tener aunque en animales sí han demostrado alteraciones del desarrollo.
- Dermatológicos. Es frecuente reconocer a los pacientes con exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos por equimosis o rubicundez, hábito característico por la anormal distribución de la grasa y estrías cutáneas.

En las enfermedades que más frecuentemente vamos a ver tratadas con cloroquina e hidroxicloroquina, el LES y la AR, los glucocorticoides suponen piezas fundamentales del tratamiento. En el LES resultan realmente útiles para el control de la enfermedad sin embargo, por los amplios efectos adversos, conviene disminuir la dosis en la medida de lo posible combinándolos con otros fármacos como los FAME. En la AR los glucocorticoides también son útiles, sin embargo se emplean más como fármaco de inicio hasta que otros como los FAME comienzan a hacer efecto.⁵

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

2.4 FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.

Los FAME suponen un grupo muy heterogéneo de fármacos ya que el objetivo fundamental de algunos de estos fármacos no necesariamente es tratar enfermedades reumáticas. Esto es lo que sucede por ejemplo con la cloroquina e hidroxiclороquina, cuya indicación primera es el tratamiento del paludismo. Podemos dividir los FAME en tratamientos no biológicos y tratamientos biológicos. Algunos de los más importantes se incluyen en la **tabla 1**. Normalmente cuando se decide introducir un FAME en el tratamiento, se comienza por alguno de los no biológicos, y si esto no es suficiente, se suele sustituir o incluso añadir uno no biológico. Esto se justifica porque estos fármacos pueden ejercer una sinergia entre ellos ya que tienen mecanismos de acción diferentes. Cuando esta estrategia no funciona, entonces se cambia a las terapias biológicas^{4,6}

Tabla 1. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

NO BIOLÓGICOS	BIOLOGICOS
Sales de Oro	Anti TNF:
D-penicilamina	- Infliximab
Azatioprina	- Adalimumab
Ciclofosfamida	- Etanercept
Salazopirina	Rituximab
Cloroquina	Abatecept
Hidroxiclороquina	Tocilizumab
Metotrexato	Anakinra
Auranofina	
Ciclosporina A	
Leflunomida	

Los fármacos no biológicos suponen una terapia más sencilla ya que casi todos pueden administrarse vía oral pero no están exentos de efectos secundarios. A continuación se enumeran algunas características de ellos.

- Metotrexato. Administración por vía oral o subcutánea. Algunos de los efectos secundarios son eritema cutáneo, alopecia, alteraciones neurológicas con cefalea y sensación de cansancio, afectaciones respiratorias hepáticas graves, aumento del riesgo de linfoma⁷ y teratogenia.
- Sales de oro: Administración subcutánea. Efectos secundarios cutáneos⁸⁾ renales y aunque menos frecuentes, hematológicos.
- Leflunomida. Administración Vía oral. Efectos secundarios gastrointestinales, hepatotoxicidad, hematológico⁹, teratogenia y alopecia entre otros.
- Sulfasalazina. Administración vía oral. Efectos secundarios gastrointestinales¹⁰, neurológicos y hematológicos.
- Ciclosporina A. Administración vía oral. Efectos adversos nefrotóxicos, neurotóxicos e hipertensión arterial¹¹.
- Azatioprina. Administración vía oral. Efectos secundarios gastrointestinales, hematológicos, hepáticos y aumento de la susceptibilidad a infecciones¹².
- Ciclofosfamida. Administración vía oral o intravenosa. Efectos secundarios graves como aplasia medular, aumento de infecciones

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

habituales y oportunistas, aumento del riesgo de neoplasia¹³ y teratogenia grave.

- D-penicilamina. Administración vía oral. Efectos secundarios poco predecibles gastrointestinales, cutáneos, renales y hematológicos.
- Cloroquina e hidroxiclороquina. Administración por vía oral. Entre los efectos secundarios frecuentes pero poco graves se encuentran síntomas gastrointestinales y cutáneos. Otros síntomas menos frecuentes son debilidad muscular, anemia hemolítica¹⁴ en pacientes con predisposición, déficit neurológico e insuficiencia cardíaca congestiva. La afectación oftalmológica incluye alteraciones leves como depósitos corneales reversibles o defectos de acomodación. La toxicidad retiniana supone un efecto secundario grave e irreversible. Sobre este fármaco se hablará más ampliamente en el siguiente apartado.

Los fármacos biológicos son medicamentos más complejos. Son en realidad anticuerpos que pueden ser de origen humano, de origen animal pero estar humanizados o ser quiméricos. Se trata de proteínas que deben actuar específicamente rompiendo la cadena de agresión de los autoanticuerpos que generan la enfermedad. Pueden actuar sobre linfocitos, sobre el sistema del complemento o sobre cualquier escalón de la respuesta inmunitaria⁶. Se describen a continuación algunas de sus características.

- Anti-TNF. Son de administración parenteral. Generan un síndrome pseudogripal en los días sucesivos a la administración. Los efectos

secundarios más graves suponen un aumento de las infecciones¹⁵, del riesgo de tumores¹⁶ y de generar autoinmunidad. Además son teratogénicos.

- Abatacept. Administración intravenosa. Aumenta el riesgo de infecciones y de tumores.
- Rituximab. Administración intravenosa. Aumento ligero del riesgo de infecciones. Más seguro que otros tratamientos biológicos¹⁷.
- Tocilizumab. Administración intravenosa. Aumenta el riesgo de infección, puede producir neutropenia¹⁸, alteración de las enzimas hepáticas y dislipemia.
- Anakinra. Administración subcutánea. Reacciones frecuentes en el sitio de infección¹⁹ y aumento de infecciones.

2.5 ANTIPALÚDICOS. CLOROQUINA (CQ) E HIDROXICLOROQUINA (HCQ).

2.5.1 Historia

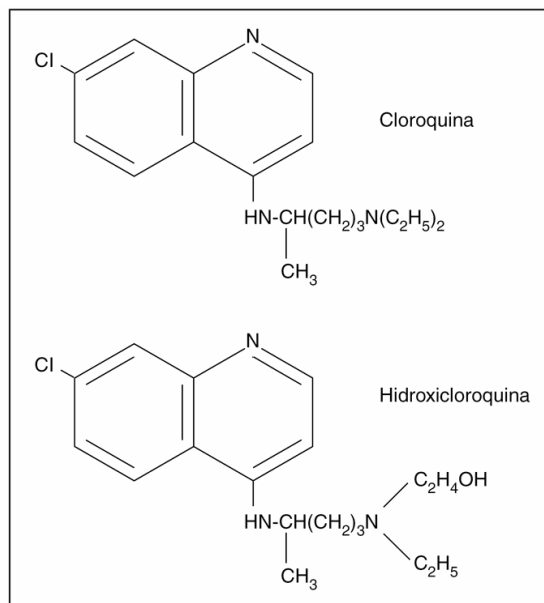
La CQ y HCQ pertenecen al grupo farmacológico de las quinolonas, que proceden de las quininas. La CQ se sintetizó en el año 1943 en un amplio estudio para el tratamiento del paludismo, enfermedad producida por la infección por *plasmodium* y que necesita de un vector que es el mosquito *anopheles*, aunque también puede transmitirse por transfusión sanguínea o de forma congénita. Se ha empleado tanto en profilaxis como en tratamiento de la enfermedad. Desde el año 2002 disponemos en España también de la HCQ.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

2.5.2 Propiedades químicas

Aún hoy se investigan relaciones de estructura y actividad de la CQ y derivados para descubrir compuestos que sigan siendo eficaces y con mejor perfil de inocuidad. Desde que se descubrió la HCQ, se prefiere a la CQ para el tratamiento de enfermedades autoinmunes ya que tiene menos efectos tóxicos oculares. A continuación se detalla la estructura química de ambas moléculas. **Figura 1.**

Figura 1. Estructura química de CQ e HCQ.



2.5.3 Efectos farmacológicos

Se ha estudiado ampliamente su efecto antipalúdico que como ya se ha comentado resulta útil tanto en profilaxis como en tratamiento. Sin embargo el mecanismo por el que actúan no está del todo claro. Parece que su efecto radica en la interferencia que

generan con el metabolismo del grupo hemo. Actualmente hay muchas partes del mundo en las que las cepas de *Plasmodium* son resistentes a CQ.

El mecanismo de acción por el cual mejoran el curso de algunas enfermedades autoinmunes no ha quedado aún claro. Parece que tiene que ver con la concentración del fármaco que se da en los lisosomas, lo que les confiere cierta actividad antiinflamatoria.

2.5.4 Efectos tóxicos y adversos diferentes a retinopatía

Afortunadamente los efectos secundarios son poco frecuentes siempre que se administre la CQ en dosis apropiadas. Sin embargo el margen de seguridad es estrecho por lo que dosis elevadas pueden ser fatales aunque se administre una única dosis si ésta es demasiado elevada o se administra de forma parenteral demasiado rápidamente. Los efectos tóxicos agudos incluyen alteraciones cardiovasculares y neurológicas. Pueden manifestarse con hipotensión, vasodilatación, arritmias y paro cardíaco. La afectación del sistema nervioso central puede llevar a confusión, convulsiones y coma. Dosis más allá de 5 g parenterales pueden originar la muerte del paciente.

La CQ se comercializa en España en comprimidos de 250 mg con el nombre comercial de Resochin® y la HCQ en comprimidos de 200 mg con el nombre de Dolquine®. La pauta habitual para la profilaxis del paludismo son 2 comprimidos en el mismo día un día a la semana tanto de Resochin® como de Dolquine®. Para el tratamiento de la infección por *Plasmodium* son 4 comprimidos al día durante 2 días y después 2 comprimidos un día más de Resochin® lo que hacen una dosis acumulada de

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

2,5 g o 6 comprimidos de Dolquine® el primer día seguidos de 2 comprimidos al día en los siguientes 2 días, lo que hace una dosis acumulada de 1,6 g. Estas pautas por tanto no suponen reacciones adversas graves aunque sí que se pueden observar ciertas molestias gastrointestinales, cefalea, alteraciones de la visión por problemas diferentes a la toxicidad retiniana y urticaria. Un efecto secundario menos frecuente es la miopatía proximal habiendo incluso algún caso en la literatura de fallo respiratorio por este motivo²⁰. Cuando se comercializó el Dolquine® se vio un aumento de los efectos secundarios gastrointestinales relacionados más que con el fármaco, con la nueva presentación²¹. Más tarde aparecieron los comprimidos recubiertos que solventaron este aumento de intolerancias gastrointestinales. Todos estos síntomas suelen desaparecer al cesar el tratamiento.

En el caso de las enfermedades autoinmunes tratadas con antipalúdicos la situación es diferente porque al prescribirse como tratamiento crónico se generan dosis acumuladas mucho mayores. Las dosis habitualmente recomendadas son 1 comprimido al día de Resochin®, o sea, 250 mg/día, o 1-2 comprimidos de Dolquine® al día, lo que suponen 200-400 mg/día del fármaco. Sería recomendable ajustar las dosis en función del peso sin embargo es habitual encontrar en la práctica clínica ajustes de dosis en función de síntomas, de manera que si los síntomas persisten, se tiende a aumentar la dosis sin tener en cuenta el peso de los pacientes. En estos pacientes que acumulan dosis muy elevadas, pueden verse efectos ototóxicos o retinotóxicos importantes e irreversibles. También se observan depósitos corneales en forma de

córnea verticilata en algunos pacientes con dosis acumuladas elevadas²². Hablaremos detalladamente de la toxicidad retiniana en el siguiente apartado.

Deben tomarse ciertas medidas de precaución para la administración de estos fármacos. No se recomienda su uso en pacientes con epilepsia o *miastenia gravis*, debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal y deben vigilarse los pacientes con alteraciones hepáticas o patología del sistema nervioso central²³.

2.5.5 Toxicidad retiniana por antipalúdicos

La primera vez que se describió la toxicidad retiniana por CQ fue en 1959 por Hobbes²⁴ et al. y la primera vez que se menciona en la literatura la toxicidad por HCQ fue en el año 1967 por Shearer and Dubois²⁵.

2.5.5.1 Fisiopatología

El mecanismo por el cual se produce la toxicidad aún hoy no está bien establecido. En estudios farmacocinéticos se postuló que la HCQ inhibía la señal receptora de algunos lisosomas y eso afectaba a las células B y a la activación de las células dendríticas de la retina²⁶. Se han realizado muchos estudios y la mayoría coinciden en que el principal problema está en la afectación de las células ganglionares y los fotorreceptores. En estudios animales Yam encontró que los primeros cambios histopatológicos que se producían eran alteraciones en las membranas citoplásmicas que se acumulaban en las células ganglionares y que producían degeneraciones en los segmentos externos de los fotorreceptores²⁷. Otros autores dicen que la toxicidad se produce por cambios agudos en el metabolismo de las células retinianas en general, incluyendo directamente los fotorreceptores²⁸. Por otra parte, los cambios en el

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

epitelio pigmentario de la retina favorecen la degradación de los fotorreceptores^{27,27}. Otra teoría es que la CQ y la HCQ se unen e a la melanina del EPR concentrándose en esta capa y dañándola²⁸. La localización macular de las lesiones sugieren que la absorción de la luz o el metabolismo de los conos juegan un papel especialmente importante pero esto son sólo conjeturas que no se han podido demostrar²⁹. Otros estudios en ratones inciden en que la toxicidad más precoz produce una degeneración irreversible de los fotorreceptores. Además afirman que se produce una lipodosis reversible de las capas internas de la retina^{30,31}. Otro estudio en ratones concluyó que la afectación del metabolismo fosfolípido sucedía en las células ganglionares pero no en el epitelio pigmentario de la retina ni en los fotorreceptores y que posteriormente son los axones de las células ganglionares es decir, la capa de fibras nerviosas de la retina, la que ve su metabolismo afectado³².

Como queda plasmado en las líneas anteriores, el mecanismo fisiopatológico exacto está aún hoy por determinar. Lo que resulta evidente es que se produce una despigmentación del EPR perimacular.

2.5.5.2 Incidencia y prevalencia

La incidencia varía según las series que estudiemos. Algunos autores como Marmor y Yam encuentran una incidencia de entre el 0 y el 4% siempre que exista algún factor de riesgo asociado a la dosis, el tiempo o la edad^{27,28}. Mavrikakis, en un estudio prospectivo con 526 pacientes seguidos durante 7-9 años, encontró una incidencia de 3,4% a partir del 5º año de tratamiento en los primeros 58 pacientes que estudió pero no en los 342 restantes por lo que la incidencia total se redujo al 0.5%. Antes del 5º año de tratamiento no documentó ninguna toxicidad³³. Wolf y Marmor realizaron un

estudio en el que de 3995 pacientes diagnosticados de enfermedades autoinmunes subsidiarias de ser tratadas con antipalúdicos, 268 refirieron a su especialista haber tenido problemas visuales que relacionaban con la medicación. Recopilaron la información de aquellos que habían sido visitados por un oftalmólogo y concluyeron que existía una maculopatía establecida o probable en el 0.65% y una maculopatía posible en el 1.04%. Coinciden con otros autores en que el riesgo de toxicidad aumenta a partir del 6º año de tratamiento. Sitúan el riesgo antes de los 6 años en menor del 0.3% y del 2% a los 10 años de tratamiento³⁴.

Los últimos trabajos en un estudio con 2361 pacientes hablan de una prevalencia cercana al 7.5%.³⁵

2.5.5.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para maculopatía han sido ampliamente estudiados. Los más reconocidos han sido la dosis diaria, la duración de tratamiento y la dosis acumulada aunque también se le presta atención a la edad, la asociación con patología renal o hepática y la existencia de alteraciones maculares o retinianas previas.

2.5.5.3.1 Dosis Diaria

La dosis diaria máxima segura se ha estimado clásicamente en 3 mg por kg de peso para la CQ y en 6,5 mg por kg de peso para la HCQ y así se publicó en las recomendaciones de Agosto del 2002 por la AAO²⁹. Es importante saber que estos fármacos no se distribuyen en el tejido graso y lo hacen de forma muy escasa en hueso y cerebro³⁶ por lo que comienzan a publicarse estudios a partir de 2004 en los que se advierte de que hay pacientes sobredosificados en realidad por este hecho. Sabemos que el orden de depósito en el organismo es el siguiente: primero en se deposita en

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

tejidos con melanina, después en el hígado y por último el riñón. En el tejido graso, muscular y en el resto de órganos el depósito es escaso.³⁷ Por este hecho la dosis diaria máxima debe calcularse por kg de peso ideal, no real. Los pacientes de corta estatura y los pacientes con sobrepeso son los que más afectados pueden verse por esta situación, incluso algún autor incluye la obesidad como factor de riesgo³⁶. Pero en realidad no es la obesidad *per se* un factor de riesgo para tener toxicidad sino para estar sobredosificado. De este hecho ya advertía Browning en una publicación de Mayo de 2002³⁸. Incluso varios años antes, en 1997 el American College of Rheumatology publica un estudio de incidencia de maculopatía por HCQ en 1207 pacientes donde ya ajustan la dosis máxima diaria por kg de peso ideal³⁹.

El peso ideal se obtiene a partir de una sencilla fórmula en la que tenemos en cuenta la talla del paciente y su índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula según la siguiente fórmula.

$$\text{IMC} = \text{peso en kg} / \text{talla en metros}^2$$

Consideramos un IMC normal entre un valor de 18 y 25. Se considera entonces el peso ideal aquel que debería tenerse para obtener un IMC de entre 18 y 25. En un artículo francés del año 2004 también ajustan la dosis máxima diaria en función del peso ideal. Ellos calculan el peso ideal para obtener un IMC medio entre el valor mínimo y máximo de la normalidad, es decir para un IMC de 22,5 aproximadamente⁴⁰. Aportan en su artículo una tabla que puede resultar muy útil a la hora de calcular las dosis en la que ya viene calculado el peso ideal para un IMC de 22,5 en función de la

altura y el número máximo de comprimidos recomendados por semana para cada antipalúdico comercializado en Francia.

La Academia Americana de Oftalmología (AAO) incluye en su revisión del 2011 la recomendación de calcular la dosis ajustada por kg de peso ideal²⁹. También lo recomiendan diferentes autores a partir de este momento⁴¹ aunque en el año 2013, en la publicación del artículo sobre el impacto de la revisión que hace la AAO en 2011, se advierte de que en la recomendación de calcular la dosis por kg de peso ideal y no de peso real de forma generalizada puede llevarnos de nuevo a sobredosificar a un grupo de pacientes. Los pacientes en los que su peso real sea inferior al de su peso ideal, es decir, los pacientes excesivamente delgados, estarán sobredosificados si calculamos su dosis según lo que deberían pesar. Por lo tanto recomiendan que en pacientes en los que su peso real sea superior al ideal, se calcule su dosis según el peso ideal. Por el contrario, en los pacientes en los que su peso real sea inferior al ideal, se debe calcular por el peso real. Simplificando, recomiendan calcular por el que sea inferior de los dos, el real o el ideal⁴². Además hacen la distinción de nombrar las dosis diarias no como seguras o tóxicas sino como dosis típicamente seguras y típicamente tóxicas. Porque recuerdan que se dan casos que no las superan nunca y presentan toxicidad y también los que sí lo hacen y no desarrollan la maculopatía⁴².

Nuevos datos en la literatura a partir del trabajo de Melles establecen que una dosis que puede resultar segura de forma generalizada para la HCQ puede ser la de < 5 mg/kg de peso real /día. De esta manera se evita la confusión que provoca el tener que calcular el peso ideal y elegir el menor de los dos. Para la CQ no existen por el

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

momento estudios en esta línea por lo que se propone una equiparación a esta nueva pauta según la misma proporción. Es decir, la correspondencia de 5 mg/kg en vez de 6,5 mg/kg de la HCQ equivale a 2,3 mg/kg de CQ en vez de 2,6mg/kg.^{35,37}

A pesar de estas recomendaciones, en la práctica clínica lo que encontramos es que la dosis diaria habitual viene dada por la presentación farmacéutica. Un comprimido de HCQ contiene 200 mg y resulta frecuente encontrar que se prescriba un comprimido o dos al día en función de la intensidad de los síntomas. Por este motivo los pacientes suelen tomar o bien 200 mg al día o bien 400 mg en función de su sintomatología y no en función de su peso. En cuanto a la CQ, un comprimido contiene 250 mg y lo frecuente es encontrar la prescripción de un comprimido al día, también en este caso independientemente del peso. Aunque algún autor sugiere que la prescripción de un comprimido diario no es suficiente para controlar los síntomas y pasar a dos comprimidos diarios, 500 mg al día, hace que directamente se supere la dosis diaria máxima recomendada en todos aquellos individuos que tengan un peso ideal inferior a 125 kg³⁸. Lo cual obviamente es la mayoría de pacientes. Sin embargo cabe decir que no es frecuente encontrar pacientes con esta pauta.

En nuestro estudio hemos trabajado con las dosis clásicas de toxicidad y, dado que lo más frecuente en la población que no se ajusta a su IMC es porque lo sobrepasa, hemos considerado el valor superior de normalidad del IMC para calcular el peso ideal. Es decir, calculamos el peso ideal para obtener un IMC de 25 y lo obtenemos con la siguiente fórmula.

Peso ideal en kg= 25 x talla en metros²

Para obtener la dosis diaria máxima de HC lo haremos de la siguiente manera.

Dosis diaria máxima de HCQ en mg= Peso ideal o real en kg (el menor de los dos) x 6,5

Y para la de CQ lo haremos con la siguiente fórmula.

Dosis diaria máxima de CQ en mg= Peso ideal o real en kg (el menor de los dos) x 3

En la tabla que se detalla a continuación podemos ver la dosis máxima diaria en función del peso y de la altura, así como el número máximo de comprimidos por semana según el fármaco. **Tabla 2.** Cabe destacar que para calcular la dosis, cuando el peso real sea superior al ideal, tomaremos como referencia el peso ideal pero cuando el peso real sea inferior al ideal, entonces tomaremos el real.

Observando la tabla nos damos cuenta de que los pacientes tratados con CQ pueden estar sobredosificados en mucha mayor frecuencia que los que toman HCQ a causa de la presentación farmacéutica. Recordemos que un comprimido de HCQ contiene 200 mg y uno de CQ 250 mg. Por lo tanto todos los pacientes que tengan un peso ideal inferior a 83 kg y tomen un comprimido diario de CQ estarán sobredosificados. Para la HCQ en principio sólo estarán sobredosificados aquellos que tomen dos comprimidos al día y tengan un peso ideal por debajo de 62,41 kg. En caso de tomar un comprimido al día de HCQ resulta difícil estar sobredosificado.

**Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos.
Estudio con microperimetría y OCT.**

Tabla 2. Número máximo de comprimidos por semana y dosis diarias máximas ajustadas por altura y peso ideal.

*Para el peso elegiremos siempre la cifra que sea menor, el peso real o el ideal.

Altura (m)	Peso ideal* (kg)	Dosis diaria máxima HCQ(mg)	Dosis diaria máxima CQ(mg)	Comprimidos semana HCQ	Comprimidos semana CQ
1,40	49	318,5	147	11	4
1,42	50,41	327,67	151,23	11	4
1,44	51,84	336,96	155,52	11	4
1,46	53,29	346,39	159,87	12	4
1,48	54,76	355,94	164,28	12	4
1,50	56,25	365,63	168, 5	12	4
1,52	57,76	375,44	173,28	13	4
1,54	59,29	385,39	177,87	13	4
1,56	60,84	395,46	182,52	13	5
1,58	62,41	405,67	187,23	14	5
1,60	64	416	192	14	5
1,62	65,61	426,47	196,83	14	5
1,64	67,24	437,06	201,72	15	5
1,66	68,89	447,79	206,67	15	5
1,68	70,56	458,64	211,68	16	5
1,70	72,25	469,63	216,75	16	6
1,72	73,96	480,74	221,88	16	6
1,74	75,69	491,99	227,07	17	6
1,76	77,44	503,36	232,32	17	6
1,78	79,21	514,87	237,63	18	6
1,80	81	526,5	243	18	6
1,82	82,81	538,27	248,43	18	7
1,84	84,64	550,16	253,92	19	7
1,86	86,49	562,19	259,47	19	7
1,88	88,36	574,34	265,08	20	7
1,90	90,25	586,63	270,75	20	7

2.5.5.3.2 Duración del tratamiento

En cuanto a la duración del tratamiento se aceptan como seguros los primeros 5 años de tratamiento. En ausencia de otros factores de riesgo es muy difícil encontrar toxicidad antes de este período aunque se ha dado algún caso. Algunos autores han propuesto un período de seguridad de 6 años³³ e incluso de 10 años³⁹. Los últimos trabajos sugieren que para una dosis diaria inferior a 5 mg/kg, el período de seguridad se amplía hasta los 20 años de tratamiento.³⁷

2.5.5.3.3 Dosis acumulada

La dosis acumulada máxima estimada como segura es de 1000g de HCQ y de 460mg de CQ. También para este dato se hace la distinción de dosis acumulada típicamente segura por algunos autores⁴².

La dosis diaria, la duración de tratamiento y la dosis acumulada son factores que se relacionan estrechamente entre sí. Una mayor duración de tratamiento facilita alcanzar la dosis acumulada a pesar de tener dosis diarias bajas. Asimismo, una dosis diaria elevada favorece el alcanzar una dosis acumulada con riesgo de toxicidad en menor tiempo. Para alcanzar la dosis acumulada de 1000g de HCQ, con una dosis diaria habitual de 400 mg la alcanzaríamos en 7 años de tratamiento. Y para alcanzar una dosis acumulada de 460g de CQ con una dosis diaria habitual de 250 mg, la alcanzaríamos en 5 años de tratamiento.

El límite máximo para cada factor de riesgo ha sido determinado por los diferentes estudios que han encontrado asociaciones entre la toxicidad y el factor de riesgo a estudio. En principio parece razonable pensar que la dosis diaria o la duración del tratamiento no supondrían un factor de riesgo aislado siempre que no rebasaran la

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

dosis máxima acumulada, sin embargo se ha demostrado que pueden resultar factores de riesgo en sí mismos a pesar de no superar las dosis máximas acumuladas recomendadas. Hay autores que aseguran que si se respetan las dosis diarias de seguridad, no hay riesgo de toxicidad⁴³. Algunos de ellos encontraron pacientes que presentaban toxicidad y nunca habían superado la dosis máxima diaria de HCQ aunque sí las dosis acumuladas⁴⁴. Mavrikakis estableció en un 0.5% la toxicidad en un grupo de 400 pacientes que no superaban las dosis máximas diarias pero que habían consumido el fármaco por más de 5 años³³. Por otro lado, Johnson y Vine en un estudio que realizan, encuentran pacientes que han rebasado sustancialmente las dosis acumuladas recomendadas y no presentan signos de toxicidad⁴⁵. Es por todas estas conclusiones por lo que se prefiere hablar de típicamente seguro y típicamente tóxico desde el artículo del 2013 de Browning⁴².

2.5.5.3.4 Edad

En cuanto a la edad, hay algunos datos que apoyan que por encima de los 60 años aumenta el riesgo pero no hay grandes estudios realizados en este sentido⁴⁵. Sin embargo el último estudio de Melles y Marmor minimiza la influencia de la edad como factor de riesgo^{35,37}.

2.5.5.3.5 Patología sistémica

Es lógico pensar que en los pacientes con insuficiencia renal o hepática también exista un riesgo aumentado de toxicidad ya que el fármaco se metaboliza por vía hepática y tiene eliminación renal. Estos trastornos sistémicos se consideran un factor de riesgo pero lo cierto es que no hay muchos estudios en esta dirección^{28,46}.

2.5.5.3.6 Patología macular o retiniana asociada

La existencia de patología macular o retiniana previa también es aceptada ampliamente como un factor de riesgo. En cierta medida porque puede ser más susceptible de sufrir daño por lo antipalúdicos pero también en parte porque en un paciente con la mácula dañada, será difícil discernir si un posible empeoramiento tan sólo se debiera a la propia evolución de su patología de base o si hubiera podido participar la toxicidad de los antipalúdicos. Además parece razonable evitar que un paciente que ya tiene patología macular, tome alguna medicación que pueda dañarla. O en el caso de que sea inevitable su tratamiento con esta medicación, seguirlo de un modo más estrecho.

2.5.5.3.7 Tamoxifeno

Estudios recientes han encontrado el hallazgo de que en aquellas pacientes tratadas con tamoxifeno, la toxicidad puede estar aumentada.³⁵ A raíz de este dato, se han realizado otros estudios con diferentes análogos de los estrógenos sin encontrar ninguna asociación hasta la fecha.³⁷

La CQ e HCQ se metabolizan mediante el citocromo p-450, por lo que en realidad los niveles en sangre podrían verse afectados por multitud de fármacos. Aunque en el caso del tamoxifeno, no parece que la causa sea una mayor biodisponibilidad del fármaco sino un efecto de sinergia.^{35,37}

2.5.5.3.8 Factores genéticos

Con todos estos datos y observando que hay un gran número de pacientes que cumplen los factores de riesgo y no presentan toxicidad, y otros tantos que a pesar de no cumplir con los factores de riesgo sí que tienen afectación, se piensa que tal vez

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

existan otros factores genéticos que intervengan en la susceptibilidad para sufrir toxicidad. Shroyer et al. sugieren que una mutación en el gen ABCA4 participa de esta susceptibilidad⁴⁷. Sin no se dispone de evidencia científica que apoye estos datos.

La Academia Americana de Oftalmología (AAO) resume en su publicación del 2011 los factores de riesgo para la toxicidad. La duración del tratamiento, la dosis diaria ajustada por peso ideal, la dosis acumulada, la edad, la presencia de enfermedad renal o hepática y la patología macular o retiniana previa son los que quedan definidos como factores de riesgo y se detallan en la siguiente tabla. **Tabla 3.**

Tabla 3. Factores de riesgo para toxicidad por antipalúdicos²⁹.

Factores que aumentan el riesgo de la toxicidad por antipalúdicos	
Duración del tratamiento	➤ 5 años
Dosis diaria	
CQ	➤ 250 mg/día o > 3 mg/kg de peso ideal/día talla baja
HCQ	➤ 400mg/día o > 6´5 mg/kg de peso ideal/día en pacientes de talla baja
Dosis acumulada	
CQ	➤ 460g
HCQ	➤ 1000g
Edad	A > edad > riesgo
Enfermedad sistémica	Insuficiencia renal o hepática
Enfermedad ocular	Patología macular o retiniana previa

2.5.5.4 Clínica

La toxicidad macular por CQ e HCQ resulta muy poco sintomática en sus fases iniciales. La clínica clásica y que encontramos en la literatura incluye los síntomas de pérdida de visión central, defectos de campo visual, fotofobia, alteración en la percepción del los colores y ceguera nocturna⁴⁸.

En la práctica sólo son los casos severos los que realmente comentan algún síntoma. Habitualmente perciben un escotoma central o paracentral. La afectación macular es en anillo, respetando la fóvea, por lo que la agudeza visual suele estar conservada en estos pacientes. Algunos pacientes describen muy bien una incapacidad para leer a pesar de ver correctamente cada letra²⁹. Esto resulta muy sugestivo de toxicidad ya que al leer necesitamos ver las letras siguientes además de aquella en la que nos estamos fijando para poder tener una lectura fluida. Los pacientes que perciben este síntoma describen que tiene que leer letra a letra. Esto se explica por el hecho de que la fóvea está respetada por lo que ve claramente la letra y sin embargo la frase queda interrumpida porque las letras siguientes se encuentran dentro del área del escotoma.

Los pacientes que sufren una toxicidad grave sí que pueden ver afectada incluso su agudeza visual o presentar ceguera nocturna y el resto de los síntomas clásicos. Estos pacientes pueden quedar incapacitados para multitud de actividades de la vida diaria.

En cuanto a los hallazgos clínicos para definir la maculopatía, en el estudio publicado por el American College of Rheumatology utilizaron los criterios clásicos de Bernstein que se basa en el hallazgo de un escotoma central o paracentral en pacientes con dosis diaria superior a 400 mg/día de HCQ por más de nueve meses⁴⁹ y en los criterios de Easterbrook de el hallazgo de defectos campimétricos reproducibles al menos en dos CV diferentes⁵⁰. Browning en su artículo de 2002 la define como la asociación de la atrofia del pigmento retiniano parafoveal evaluado mediante retinoscopia más un escotoma central adquirido observado con una campimetría

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

estrategia 10-2³⁸. Wolfe distingue tres grupos de pacientes. Los sanos, que no presentan ningún signo de maculopatía. Los que tienen una maculopatía posible, que son aquellos que presentan algún indicio de patología macular pero que no puede descartarse que sea por otro motivo. Y los que presentan una maculopatía probable o definitiva, que son aquellos que tienen evidencias de maculopatía en ojo de buey en la retinoscopia o alteraciones típicas en el CV³⁴.

La presencia de un escotoma central o paracentral ha sido clásicamente lo más ampliamente aceptado como signo discriminatorio de maculopatía^{33,34}. Posteriormente esta interpretación de la maculopatía ha variado dado que la campimetría ha dejado de ser para muchos autores la prueba más discriminatoria para la detección precoz para dar paso a otros test diagnósticos como el electrorretinograma multifocal (ERGM), la autofluorescencia (AF) o incluso la tomografía de coherencia óptica (OCT)^{29,46,51-56}. El valor de cada una de estas pruebas se detallará en el siguiente apartado de este mismo trabajo. Los criterios para definir la toxicidad han variado desde entonces utilizando signos de alteración macular o paramacular en el ERGM, imágenes de hiperautofluorescencia en anillo con la AF o alteraciones en la OCT que muestren discontinuidad en la línea de EPR o en la línea de los elipsoides de los conos (EC), antes llamada línea de unión de los elementos internos y externos de la retina (EC)⁴².

2.5.5.5 Métodos de detección

2.5.5.5.1 Retinoscopia

La exploración del fondo de ojo, aunque no puede considerarse como un método de cribado para detectar precozmente la toxicidad, es básica para evaluar la situación

del paciente y la posible asociación con otras patologías. En un paciente en el que la maculopatía en ojo de buey es visible en la exploración de fondo de ojo, significa que la lesión está tan avanzada como para haber producido daños irreparables en el EPR. La hipopigmentación macular es un hallazgo tardío de la enfermedad²⁹. **Figura 1.**

Figura 1. Retinografía de maculopatía en anillo de buey avanzada.



2.5.5.5.2 Rejilla de Amsler

En 2004 Almony realiza un estudio con 77 pacientes empleando la rejilla de Amsler con uso de lentes polarizadas y determina que es un método útil para la detección precoz de escotomas y para el seguimiento de su evolución. Encuentra diferencias con el empleo de rejilla de Amsler roja sobre fondo negro, blanca sobre fondo negro y negra sobre fondo blanco sin lente polarizada. Destaca además que los pacientes pueden autoevaluarse cómodamente en sus casas. Encuentra gran número de falsos positivos entre los casos pero dice no haberlos entre los controles por lo que afirman que es un método útil en la detección de patología en pacientes asintomáticos⁵⁷.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

En las recomendaciones del 2002 de la AAO la rejilla de Amsler aparece como alternativa al CV. Resulta mucho más económica que éste último y permite emplear el CV como confirmación de los positivos con Rejilla de Amsler²⁸. Así lo ratifica Tehrani en el 2008³⁶.

Pero en la revisión de las recomendaciones de la AAO del 2011, la rejilla de Amsler se retira como método de cribado ya que resulta demasiado subjetivo²⁹.

2.5.5.5.3 Test de los colores

En cuanto al test de los colores, la AAO en 2002 no recomienda su uso aislado como método de detección pero sí lo considera útil asociado a otras pruebas. Lo que más precozmente suele verse afectado es la sensibilidad para el azul-amarillo y no para el rojo-verde como en otras patologías maculares²⁸. Sin embargo en el 2011 corrigen su apreciación como método útil aunque no contraindica tampoco que se emplee como apoyo²⁹.

2.5.5.5.4 Angiografía fluoresceínica

La angiografía fluoresceínica (AGF), aunque en el año 2002 entraba en las pruebas recomendadas de la AAO, ya en la revisión de las recomendaciones fue uno de los test que se aconsejó no emplear^{28,29}.

Aunque es cierto que con la AGF podemos objetivar alteraciones del EPR, es una prueba que no resulta ser más sensible que otras además de ser invasiva. El uso de la AGF como test diagnóstico de maculopatía por antipalúdicos se ha abandonado prácticamente en nuestros días.

2.5.5.5.5 Campimetría

La campimetría constituye una de las pruebas cuyo uso está más extendido en los diferentes servicios de oftalmología. Se trata de una prueba cualitativa que valora la capacidad funcional de la retina a testear. Es por ello, tanto por la relativa facilidad de acceso al test como por la utilidad de sus resultados que se ha convertido en una de las pruebas de referencia para determinar la existencia de toxicidad macular por antipalúdicos.

Dado que en este trabajo se compara la utilidad de la perimetría convencional con la microperimetría y tomografía de coherencia óptica (OCT) en el diagnóstico precoz de la maculopatía por cloroquina, en el punto 1.6 de este mismo texto se analizará con más detalle la utilidad de la campimetría convencional.

2.5.5.5.6 Electrorretinograma

El ERG se basa en señales bioeléctricas emitidas por pequeñas áreas retinianas cuando son activadas mediante estímulos luminosos. Las señales son recogidas por un electrodo no invasivo que ubicamos en el ojo. Se establece un mapa de sensibilidad recogiendo los datos que se obtienen al analizar la amplitud de cada una de las señales emitidas. A través de este mapa se intenta valorar la pérdida de la función retiniana.

Disponemos en la práctica clínica de dos tipos de ERG, el de campo completo y el multifocal. Para el diagnóstico de la toxicidad macular por antipalúdicos solamente es útil el ERGm, puesto que estudia selectivamente las respuestas eléctricas del área macular. El ERG de campo completo solo se afecta en casos muy avanzados con retinopatía difusa. Pero el ERGmf tiene el inconveniente de estar disponible en un

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

número escaso de centros sanitarios. Además, suele realizarse por los servicios de neurofisiología, lo que multiplica las vistas de los pacientes y retrasa los diagnósticos.

2.5.5.5.7 Autofluorescencia

La autofluorescencia también ha sido uno de los test utilizados en la detección de la toxicidad macular. En los casos con afectación moderada o severa puede verse una hiperfluorescencia del área afectada. Resulta más práctico que la AGF ya que es una prueba no invasiva. Sin embargo en la detección precoz aún no está clara su utilidad^{29,55}.

Dado que en los casos de afectación moderada o severa ya disponemos de otras pruebas de sensibilidad similar y que la autofluorescencia no es una prueba que esté disponible en todos los centros, el uso de este test no está demasiado extendido. Sin embargo en aquellos centros en los que se disponga, no está desaconsejado realizarla para confirmar la toxicidad.

2.5.5.5.8 Tomografía de coherencia óptica (OCT) y Microperimetría.

La OCT y la microperimetría han sido utilizadas recientemente para establecer el diagnóstico de toxicidad macular. Ambas pruebas serán comentadas con detalle en los próximos apartados de este trabajo.

Disponemos desde el año 2007 de diferentes publicaciones que sugieren la utilidad de la OCT en el estudio de la toxicidad macular por antipalúdicos aunque ninguno con un número tan amplio de casos como el que se presenta en este estudio.

En cuanto a la microperimetría, todavía no disponemos de trabajos publicados con evidencias suficientes de su utilidad en el diagnóstico de la maculopatía por

antipalúdicos. No obstante sí que ha sido empleada en otras maculopatías demostrando ser un test válido para evaluar la sensibilidad macular.

El objeto de este trabajo es estudiar la utilidad de la OCT y de la microperimetría en el diagnóstico de la maculopatía por antipalúdicos. Por este motivo, tanto la descripción de su técnica como su utilidad demostrada hasta el momento serán explicadas más extensamente y con más detalle en los puntos 2.7 y 2.8 de este mismo trabajo.

2.5.5.6 Recomendaciones de cribado

Tehrani hace una revisión de los diferentes protocolos propuestos y encuentra grandes diferencias entre ellos³⁶. El laboratorio responsable de la fabricación de HCQ recomienda un control a todos los pacientes cada 3 meses³³. Sin embargo resulta inviable en la práctica clínica debido al elevado coste que supondría además de poco rentable en términos de detectar toxicidad si se revisa a los pacientes de forma generalizada sin tener en cuenta el riesgo individualizado de cada uno. La incidencia de toxicidad ya hemos visto que se ha definido como muy baja en infinidad de estudios. En el extremo opuesto se propone estudiar a los pacientes cada 10 años³⁹. Algunos defienden que cada 6 meses, otros 2-3 veces al año si los pacientes ya llevan el tratamiento desde hace más de 10 años. Las guías clínicas de la Academia Americana de Reumatólogos propone que en los menores de 40 años sin antecedentes de riesgo no es necesario hacer un estudio basal, pero propone revisión sistemática una o dos veces al año a partir del sexto mes de tratamiento. Además en los pacientes con función renal alterada o más de diez años de tratamiento, los controles deben ser más estrechos.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

No existe un consenso de cribado para la toxicidad macular por antipalúdicos aunque la mayoría de autores coincide en que sí debe existir algún protocolo para determinar la toxicidad. Existen diferentes propuestas según la academia consultada, la AAO propone un protocolo de examen basal y revisiones en función del riesgo de cada paciente que es el más ampliamente utilizado^{28,29}. En contraste, el Real Colegio de Oftalmólogos de Londres dice que no es necesaria una revisión para los pacientes. En caso de notar dificultades visuales deben consultar a un optometrista y si éste lo considera, los remitirá al oftalmólogo⁵⁸. Además hay múltiples estudios realizados con diferentes test diagnósticos sin demostrar hoy por hoy la supremacía de ninguno de ellos por lo que podemos decir que no existe una prueba diagnóstica de referencia.

La AAO publica en el año 2002 unas recomendaciones de cribado basándose en datos de riesgo/coste/beneficio. Establecen una pauta de cribado en función del riesgo de toxicidad. Consideran que, dado que con dosis de HCQ inferiores a 6,5 mg/kg/día o de 3mg/kg/día de CQ por menos de 5 años el riesgo es mínimo, se pueden modificar considerablemente la frecuencia y tipo de test para estos pacientes. Aunque asume la posibilidad de un efecto idiosincrático con maculopatía precoz que quedaría sin diagnosticar²⁸.

Consideran entonces en sus recomendaciones del año 2002 que a todos los pacientes se les debe hacer un estudio previo al inicio del tratamiento. Aquellos que tengan un estudio inicial normal y mantengan unas dosis seguras, no precisarán más exámenes que aquellos recomendados a la población para su grupo de edad. Por ejemplo entre los 40 y los 64 años se recomienda un examen oftalmológico cada 2-4

años. Sólo aquellos pacientes que superen las dosis seguras o se desconozca la dosis que toman, aquellos en los que dure más de cinco años o en los que asocien algún otro factor de riesgo, precisarán revisiones anuales. En este grupo de revisiones anuales también incluye a pacientes mayores de 60 años, pacientes con degeneración macular o distrofias retinianas.

El examen inicial debe comprender tanto la exploración oftalmológica como las pruebas electrofisiológicas y psicofísicas, datos fotográficos y el cálculo del riesgo individual para programar la frecuencia de cribado.

Se le realizará al paciente entonces un examen oftalmológico completo con agudeza visual mejor corregida (AVMC), biomicroscopía de polo anterior, medida de presión intraocular (PIO) y exploración de fondo de ojo con pupila en midriasis.

Además se le realizará a todos un test de rejilla de Amsler o una campimetría (CV) Humphrey con estrategia 10-2 y una angiografía fluoresceínica (AGF) o un electrorretinograma multifocal (ERGm). Opcionalmente se realizará una fotografía del fondo de ojo para ser utilizada como comparativa en siguientes exploraciones. También opcionalmente se puede realizar un test para la sensibilidad a los colores.

La frecuencia de revisiones se determina por los hallazgos en la revisión inicial más el riesgo establecido para cada paciente.

En pacientes con exploración normal y bajo riesgo, la frecuencia se determina por su edad que se especifica en la siguiente tabla. **Tabla 4.**

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Tabla 4. Frecuencia de revisiones en pacientes de bajo riesgo²⁸

Edad	Frecuencia de revisiones
20-29 años	1 vez en los 5 primeros años
30-39 años	2 veces en los 5 primeros años
40-64 años	Cada 2-4 años
64 años	Cada 1-2 años

Los pacientes con elevado riesgo precisarán un control anual. Los pacientes en los que se encuentre algún dato que sugiera posibilidad de maculopatía deberán someterse a revisiones cada 3 meses hasta que se confirme o descarte dicha toxicidad. Si la medicación no es estrictamente necesaria, debe ser eliminada o sustituida.

En los pacientes en los que se vean evidencias de toxicidad macular, la medicación debe ser suspendida inmediatamente.

La mayoría de oftalmólogos seguían las indicaciones de la AAO que hemos mencionado pero algunos autores publicaron pequeñas modificaciones con respecto a éstas³³. En el año 2003 un artículo propone un tiempo de seguridad para el bajo riesgo de 6 años y posteriormente realizar revisiones anuales a todos los pacientes independientemente de la dosis diaria y advierte de que no se ha tenido en cuenta la dosis acumulada³³.

En el año 2004 se publica en Francia otra opción de protocolo⁴⁰. Los pacientes de bajo riesgo serán evaluados cada 18 meses con exploración oftalmológica completa, test de los colores y CV o ERGm. A partir del quinto año de tratamiento estos pacientes pasan a ser de riesgo por lo que las revisiones serán igual que en este grupo en el cual

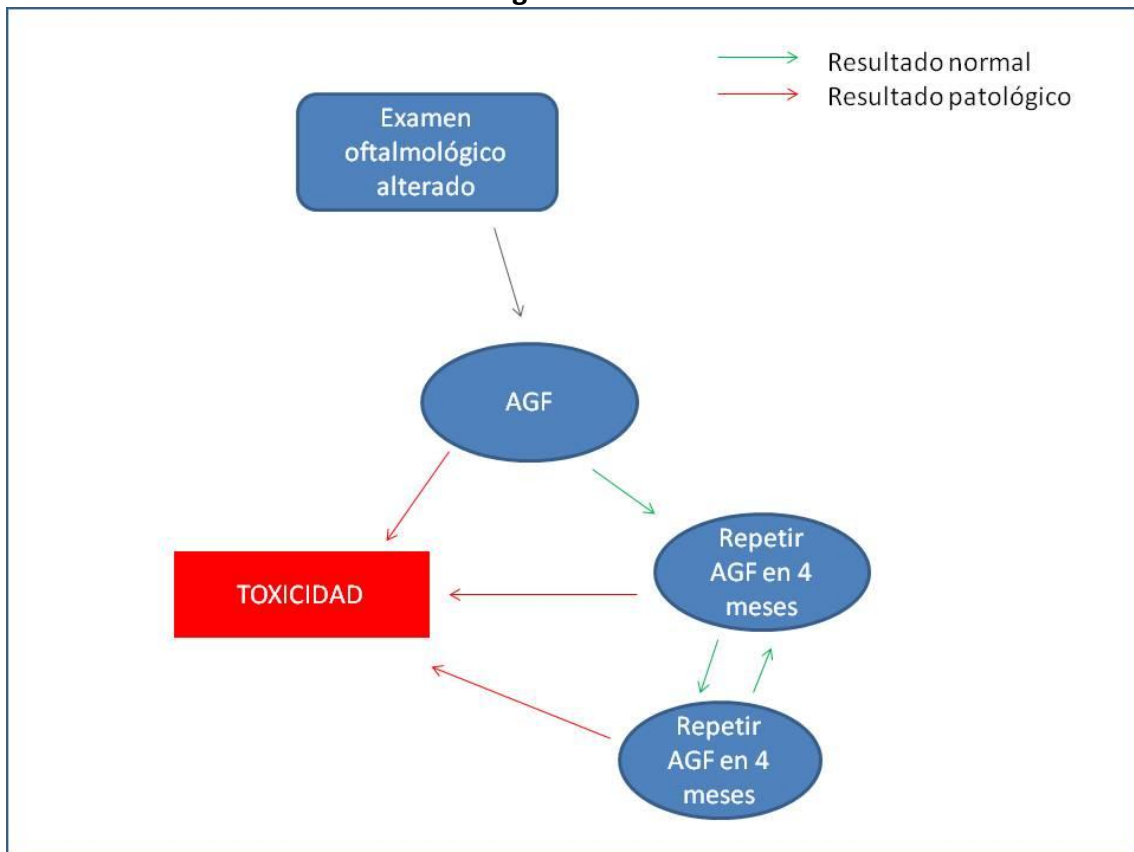
se realizan anualmente. Describen un protocolo de actuación en función de los resultados obtenidos.

Con una exploración oftalmológica normal y una de las pruebas complementarias está alterada, recomiendan descartar la presencia de factores que puedan modificarla independientemente de la toxicidad (cataratas por ejemplo), repetir la prueba para verificar que está alterada, comprobar que el paciente no está sobredosificado y en su caso corregir la dosis y repetir la exploración a los 6 meses. Si en la siguiente exploración las pruebas confirman la alteración debemos indicar la reducción de dosis o retirada del fármaco y controlar al paciente cada 4-6 meses. Y si en una tercera exploración obtenemos de nuevo una exploración oftalmológica normal con la misma prueba complementaria alterada, debemos realizar una AGF. Si la AGF es patológica en el área macular, se debe retirar la medicación. Si es normal, se debe ajustar la dosis y revisar cada 4 meses.

Cuando la exploración oftalmológica es normal pero ambas pruebas complementarias están alteradas, se debe reducir a dosis en lo posible y repetir con AGF a los 4 meses. Si se confirma a los 4 meses entonces se vuelve a evaluar pasados otros 4 meses y si se obtiene el mismo resultado, se considerará que existe una maculopatía posible.

En el caso de un examen clínico anormal que previamente era normal, se debe reducir la dosis en lo posible y realizar una AGF. Si la AGF es normal, repetir a los 4 meses y si en la segunda AGF se obtienen resultados patológicos maculares, se debe

Figura 4. Protocolo con exploración oftalmológica alterada Rigaudière⁴⁰.



Tehrani en su artículo de 2008 recomienda que en el caso de detectar una maculopatía posible, el paciente puede ser seguido cada 3 meses hasta decidir si se trata de toxicidad y retirar el fármaco o si no y mantenerlo. En caso de una probable, el fármaco debe ser retirado por el internista lo antes posible y una vez retirado, debemos revisar al paciente cada 3 meses hasta que se establezca la progresión del daño³⁶.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

La propia AAO hace una revisión de sus recomendaciones que publica en el año 2011²⁹. Estas modificaciones surgen de la observación de una mayor incidencia de toxicidad a la esperada en tratamientos prolongados. Añade en los factores de riesgo la dosis acumulada y modifica el criterio de cálculo de la dosis diaria máxima en mg por kg de peso a mg por kg de peso ideal en pacientes de corta estatura. Además desestima algunos test de cribado como útiles y añade otros más sensibles²⁹.

Quedan fuera de lugar entonces la rejilla de Amsler, la fotografía sistemática de fondo de ojo, el test de los colores, la tomografía de coherencia óptica de dominio temporal (OCT-TD), la AGF, el electrooculograma (EOG) y el ERG de campo completo.

La recomendación de la AAO queda entonces en realizar una revisión oftalmológica que incluya MAVC, biomicroscopía con observación de depósitos corneales y fondo de ojo con pupilas dilatadas más una campimetría y asociar cualquiera de las siguientes pruebas objetivas; un ERGm, una tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD) o una autofluorescencia (AF).

En cuanto a la frecuencia de revisiones, no modifica las indicaciones de la tabla 3 pero sí añaden una revisión anual para todos los pacientes a partir del quinto año de tratamiento. En estas siguientes revisiones recomienda al menos un CV para todos y si es posible asociar cualquiera de las siguientes: AF, OCT-SD o ERGm. En caso de encontrar alteración que haga sospecha de toxicidad precoz, se debe repetir la prueba alterada para verificar que efectivamente existe dicho resultado alterado o confirmar con otros test. En caso de confirmarse alguna alteración se puede detener la

medicación o esperar a la siguiente revisión para corroborarlo. Estas revisiones deben realizarse cada 3-6 meses hasta que se confirme la maculopatía o se desestime.

En caso de encontrar una maculopatía establecida, debe interrumpirse la medicación lo más pronto posible y se debe seguir al paciente cada 3 meses hasta observar que se detiene la progresión. A partir de un daño estable las revisiones se harán anualmente.

Quedaría entonces definida la pauta de revisiones en la siguiente tabla. **Tabla 5.**

Tabla 5. Pauta de revisiones y test a realizar en función del riesgo de toxicidad según las recomendaciones de 2011 de la AAO.

	Bajo riesgo	Elevado riesgo	Maculopatía posible	Maculopatía establecida
Exploración oftalmológica + CV macular + al menos una: - AF - ERGmf - OCT-SD	Al inicio de tratamiento. Anualmente a partir del quinto año de tratamiento.	Anualmente desde el inicio de tratamiento.	Suspender o no la medicación. Verificar que la prueba esté alterada repitiéndola o confirmar con otras. Reevaluar cada 3-6 meses hasta confirmar toxicidad	Detener la medicación inmediatamente. Exploración cada 3 meses hasta estabilizarse la progresión de la toxicidad. Revisión anual un vez estabilizada.

En el año 2013 se publica en los Estados Unidos de América (EEUU) una revisión del impacto de las nuevas consideraciones de cribado de la AAO⁴². Las nuevas recomendaciones suponen un incremento en el gasto del 40% sobre las indicaciones

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

previas en el caso de que se realice sólo una de las pruebas complementarias además del CV. La AAO recomienda que si están a nuestra disposición, debemos realizar tantas pruebas complementarias como tengamos posibilidad. En este artículo se advierte de que en el caso de realizarse el CV y las otras tres pruebas recomendadas, el gasto se incrementaría hasta en un 93%. Además refiere que esta recomendación de la AAO se hace sin ningún estudio que avale la rentabilidad en términos de detectar un mayor número de pacientes con toxicidad precoz al realizar más de una prueba complementaria⁴².

Una última revisión de la AAO del año 2016 modifica ligeramente las pautas descritas. Establece un examen basal para todos los pacientes dentro de los dos primeros años de tratamiento. Después la revisión será a los 5 años de tratamiento en ausencia de factores de riesgo y antes si los hubiera. A partir del sexto año las revisiones serán anuales para todos. Otra modificación importante se refiere a la dosis diaria. Desestiman el cálculo de la dosis en función del peso ideal para evitar sobredosificar a las pacientes con bajo peso. Emplean un cálculo de 5 mg de HCQ por kg de peso real y día para todos los pacientes, independientemente de su IMC³⁷.

2.6 CAMPIMETRÍA CONVENCIONAL.

2.6.1 Descripción de la técnica

El estudio del campo visual mediante campimetría convencional o perimetría es el método que se emplea para el seguimiento de la evolución del daño funcional producido en la retina. El campo visual normal se ha descrito como una isla de visión en un mar de oscuridad. Esta isla de visión se extiende 60° hacia superior y nasal, 75°

hacia inferior y 100° hacia temporal. La sensibilidad de los diferentes puntos del campo visual depende del nivel de adaptación a la luz de la retina. Esta sensibilidad es máxima cuando la retina está adaptada a la luz. Si la retina se encuentra adaptada a la oscuridad, los conos de la fóvea son menos sensitivos que los bastones de la periferia. Habitualmente la evaluación del campo visual se realiza bajo unas condiciones fotopilas (adaptado a la luz) o esópicas (parcialmente adaptado a la luz), por ello durante el examen del campo visual la fóvea es el punto con mayor sensibilidad.

Previamente a la introducción de la realización de perimetría computarizada, la realización de los campos visuales se llevaba a cabo de forma manual, este método producía unos resultados muy influenciados por la experiencia y capacidades del examinador.

Clásicamente se distinguen dos tipos de perimetría:

- Perimetría kinética: Aquel tipo de perimetría que se realiza manualmente por confrontación, habitualmente usando el perímetro de Goldmann. En este tipo de perimetría un estímulo de intensidad constante se presenta desde un punto de la periferia que el paciente no pueda percibir y se mueve aproximadamente a una velocidad de 2° por segundo hacia el punto de fijación, hasta que la persona examinada lo perciba. Esta maniobra se repite en los diferentes meridianos separados 15º aproximadamente hasta completar los 360° del campo visual, en este momento el examinador define una serie de puntos que pueden ser conectados entre sí, describiendo así un isóptero que se corresponde al estímulo utilizado.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

- Perimetría estática: es el tipo de perimetría que presenta estímulos de luminancia variable en la misma posición para obtener la sensibilidad umbral en cada punto del campo visual del paciente. A mayor número de puntos evaluados, mayor número de efectos serán encontrados y cuantificados. Aproximadamente tras el examen de 80 puntos el paciente reduce significativamente la precisión y consistencia de sus respuestas a estímulos, produciéndose lo que se conoce como efecto fatiga. La perimetría automatizada convencional apareció a mediados de los años 70 y utiliza la perimetría estática en la evaluación del campo visual. Este es el caso del campímetro utilizado en este trabajo.

2.6.2 Conceptos básicos

El área de visión percibida con un ojo en fijación y sin movimiento es lo que define el campo visual de ese ojo. Durante la realización de la perimetría la sensibilidad diferencial de luz se examina en diferentes localizaciones de la retina bajo unas condiciones de estudio predeterminadas. El valor de sensibilidad a la luz se expresa en una escala de decibelios(dB).

Para una evaluación precisa de los diferentes valores de sensibilidad, el tamaño del estímulo, la luminancia del fondo, el tiempo y color de la exposición necesitan estar fijados y definidos previamente a la exploración. Diferentes patologías oculares pueden producir una pérdida uniforme o localizada de la sensibilidad que estudiamos en el campo visual. El objetivo de la realización de la perimetría es poder detectar esta disminución de la sensibilidad en una etapa temprana de la enfermedad y poder seguir

este defecto a lo largo del tiempo. Este es el objetivo principal en la detección de maculopatía por antipalúdicos.

La probabilidad de percibir un estímulo varía del 0% al 100%. La sensibilidad de cada punto de la retina se define como aquel estímulo de luminancia que es capaz de ser percibido un 50% de las veces.

Definimos entonces como umbral a aquel estímulo con un 50% de probabilidades de ser visto; y como umbral luminoso diferencial a la mínima intensidad luminosa necesaria para poder ser diferenciada de otra intensidad mínima a la que un estímulo puede ser distinguido del fondo.

Los 30º centrales del campo visual, es lo que se conoce como campo visual central y comprenden el 83% del córtex visual. Prácticamente todas las patologías oculares se pueden encontrar en esta área. El campo visual periférico por el contrario se define como aquel que excede los 30º centrales y sólo precisa ser estudiado en determinadas situaciones patológicas.

Para poder interpretar el campo visual realizado por una persona, es necesario conocer lo que se define como campo visual “normal”; estos parámetros están estandarizados y normalizados por edad. La pérdida anual de sensibilidad está fijada alrededor de 0,065 dB, comenzando a partir de los 20 años.

La sensibilidad retiniana medida por medio de la perimetría se expresa como hemos comentado anteriormente en valores de Decibelio (dB), que es una escala logarítmica (log) donde 1 dB corresponde a 0,1 unidades log.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

La definición de dB varía entre cada instrumento de perimetría. Habitualmente al máximo estímulo luminoso se le asigna el valor de 0 dB, y en consecuencia un estímulo de 0,1% de la luminancia máxima correspondería a 10 dB; 0,01% de la luminancia máxima a 20 dB; 0,001% de la luminancia máxima a 30 dB y 0,0001% de luminancia máxima correspondería a 40 dB.

Es decir que para un punto de la retina que percibe un estímulo de 0dB diremos que es menos sensible que aquel que se determina con un valor de 20dB.

En 1979, Kampik y cols., demostraron la superioridad del perímetro automatizado "Octopus" con respecto a la perimetría manual (tipo Goldmann) en la detección de escotomas relativos en el glaucoma, permitiendo un mejor seguimiento de la enfermedad ⁵⁹.

En la perimetría automatizada existen básicamente dos tipos de estrategias:

- Test supraumbrales: El perímetro detecta la capacidad de ver o no un estímulo determinado.
- Test umbrales: Se caracterizan por detectar en cada punto la sensibilidad retiniana. Determinar la menor intensidad luminosa que es capaz de ser detectada por la retina en cada punto.

La perimetría automatizada convencional recurre a la medición del umbral de luz de los diferentes puntos perimétricos. Se estableció un descenso de sensibilidad de 5dB con respecto al campo visual normalizado para cada edad como un criterio de daño en cualquiera de los puntos explorados del campo visual⁶⁰. A partir de este

momento se desarrollaron los primeros mapas probabilísticos⁶¹. Así en 1991 se estableció como criterio de anormalidad perimétrica la existencia de tres puntos contiguos, no situados en la periferia, de 5 dB de desviación, con al menos uno de ellos mayor de 10 dB, con el que obtenían unos valores de sensibilidad y especificidad en pacientes glaucomatosos del 92% y 84% respectivamente⁶². Un estudio en profundidad de los mapas probabilísticos llevó a definir unos criterios de defecto perimétrico que ofrecían un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, dando como patológico un grupo de tres o más puntos con una $p < 5\%$, o de dos puntos con una $p < 1\%$, en ambos casos fuera de la corona marginal y de los polos de la mancha ciega⁶³.

En 1995 se definieron los índices globales del campo visual, donde se estableció que un descenso de la desviación media (DM) con una $p < 0,05$ a $0,001$ era un criterio patológico. Este criterio muestra en pacientes glaucomatosos, una especificidad entre el 84% y 94% y sensibilidades entre el 68% y 91%, dependiendo del límite de probabilidad seleccionado⁶⁴.

Para la evaluación del campo visual con perímetro, el aparato dispone de diferentes estrategias de examen siendo las más empleadas la estrategia estándar y la estrategia TOP.

Estrategia estándar

En esta estrategia clásica de medición de la sensibilidad retiniana, se varía el estímulo incrementando o disminuyendo la luminancia del estímulo hasta que se encuentra el valor de luminancia o sensibilidad que el paciente percibirá el 50% de las veces.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

El programa presenta una serie de estímulos más o menos luminosos y el ordenador que está recogiendo la información de la perimetría almacena la información del punto estimulado como visto o no visto. En cualquier punto el examen comienza analizando la respuesta a un estímulo de intensidad similar a algún punto cercano ya evaluado. La sensibilidad se determina primero con saltos de 4dB, posteriormente con saltos de 2 dB y finalmente con saltos de 1dB para llegar a tener una precisión de ± 1 dB.

En esta estrategia se evalúan todos los puntos del campo visual estimulando cada punto 5 veces. Esto puede suponer que empleando esta estrategia el tiempo de examen de cada ojo se sitúa entre 12 y 18 minutos. Este tipo de estrategias produce lo que se conoce como efecto fatiga en el individuo examinado y este efecto fatiga puede ser debido tanto a la fatiga física de la persona que realiza esta prueba como a la fatiga que sufre el sistema visual durante un examen de tanta duración.

Estrategia TOP

La estrategia TOP (Tendency Oriented Perimetry) utilizada en los perímetros Octopus desde 1997 reduce el tiempo de exploración en un 80% por lo que se emplea con mayor frecuencia que la anterior.

Existe una interdependencia anatómica y topográfica de los defectos que nos encontramos en los campos visuales estableciéndose lo que se conoce como una tendencia entre las sensibilidades de las zonas vecinas. La estrategia TOP utiliza esta característica de interdependencia de dos maneras diferentes: primero para determinar la sensibilidad del punto que se está evaluando mediante la estrategia de

bracketing vertical y de una manera accesoria para determinar la sensibilidad de los puntos vecinos mediante interpolación. Lo que significa que en vez de medir cada punto 4-6 veces, la sensibilidad de cada punto se ajusta 5 veces realizando una sola medida por punto (uno de los ajustes se realiza con un estímulo directo de la sensibilidad y los otros 4 ajustes se realizan por los resultados obtenidos de los estímulos de las localizaciones vecinas).

En el año 1997, se demostró por un grupo de investigadores que para diferentes niveles de patología glaucomatosa la estrategia TOP producía resultados comparables respecto a la estrategia de estándar, con la ventaja de que la duración aproximada de la perimetría era de un quinto⁶⁵.

En 2003 se publicó un estudio multicéntrico en el que participaron 11 instituciones, en donde se demostró que la estrategia TOP aplicada a la malla G1 de Octopus tenía unos resultados similares a la estrategia de Bracketing aplicada también a la malla G1, siendo el coeficiente de correlación del defecto medio $r=0,95$. El hallazgo más significativo es que el tiempo de duración del campo visual se disminuyó sustancialmente de $11,51 \pm 1,52$ minutos en la realización de las perimetrías G1 estrategia Bracketing a $2,19 \pm 0,26$ minutos en la estrategia TOP G1⁶⁶.

2.6.3 Descripción de los programas maculares con el perímetro Octopus

En el perímetro octopus disponemos de 2 programas para el estudio de la función macular. En nuestro trabajo hemos empleado el programa M1/M2 por realizar un estudio mucho más exhaustivo.

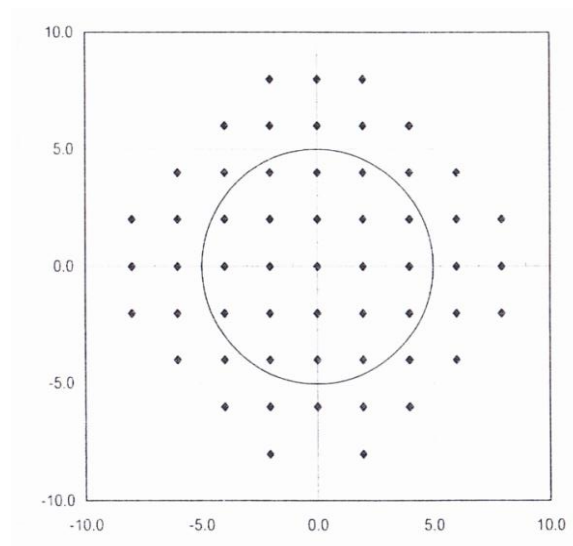
Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Programa 08 macular

Este programa utiliza una rejilla que cubre los 10° centrales de la retina perimacular con un análisis de 56 puntos equidistantes entre sí con una distancia entre cada uno de ellos de 2°.

Se emplea habitualmente con la estrategia TOP para acortar el tiempo de estudio con un estímulo de tamaño Goldmann III y de 100 milisegundos de duración cada uno. **Figura 5**

Figura 5. Esquema de rejilla del programa 08 macular que estudia los 10° centrales con una separación de 2° entre cada uno de ellos.

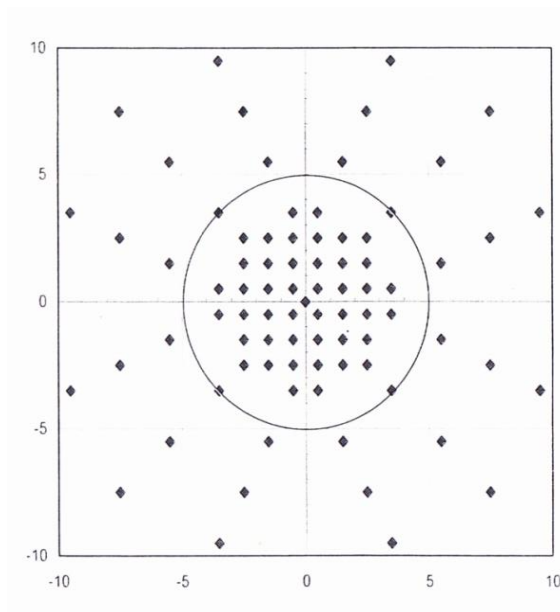


Programa macular M1/M2

Este programa cubre un total de 81 puntos de la retina en sus 10° centrales. Establece por tanto un estudio mucho más profundo de la función macular que el

anterior. Comienza con una rejilla de 45 puntos de estimulación en la retina que cubre los 4° centrales con una separación entre cada punto de 0.7°. Posteriormente amplía el estudio hasta los 10°. Cada estímulo luminoso es de tipo Goldmann III con un tamaño de 0.43° y una duración de 100 milisegundos. **Figura 6.**

Figura 6. Esquema de rejilla programa M1/M2 que estudia los 10° centrales con una separación de 0.7° entre cada uno de ellos.



2.6.4 Aplicación al diagnóstico de maculopatía por antipalúdicos

La perimetría convencional probablemente ha sido la prueba complementaria más empleada en el cribado de la toxicidad por antipalúdicos. Numerosos trabajos la han empleado para generar estadísticas de incidencia aunque es frecuente encontrar resultados en los que la perimetría ofrece un diagnóstico fiable tan solo en maculopatías establecidas. En los casos precoces continúa habiendo un porcentaje elevado de pacientes no diagnosticados.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

La AAO en sus primeras recomendaciones para el cribado establecía el uso rutinario de la campimetría y opcionalmente añadir un segundo test. Advertían igualmente del difícil diagnóstico de los casos precoces con esta técnica. Sin embargo, en la revisión de sus recomendaciones mantienen el cribado con campimetría por la amplia posibilidad de realizar el test pero recomiendan añadir siempre un segundo test objetivo a elegir entre OCT, ERGmf o AF^{28,29}.

Elder y colaboradores defienden en un estudio con 262 pacientes la utilidad de la campimetría para la detección precoz en pacientes asintomáticos a obtener defectos reproducibles en 4 de sus pacientes⁴³. Marmor publica en 2012 un trabajo en el que compara diferentes test y concluye diciendo que la campimetría es capaz de detectar casos precoces aunque no todos, el resultado depende de diferentes factores entre los cuales está la colaboración del paciente. Recalcan que los casos en los que marca un descenso de la sensibilidad aislado que en principio no tiene significado clínico, se debe seguir al paciente, repetir el test y/o realizar otros para confirmar o descartar si podría tratarse de un caso precoz. Añade que tanto la campimetría como el ERGmf, la AF o la OCT son útiles para el cribado y la detección precoz pero no es posible saber qué test es mejor para cada paciente por lo que defiende la realización de al menos dos de los diferentes test disponibles de forma rutinaria⁵⁵.

2.7 MICROPERIMETRÍA.

2.7.1 Descripción de la técnica

La perimetría convencional ha sido durante mucho tiempo una prueba fundamental para el estudio de enfermedades como el glaucoma y otros desórdenes

neurooftalmológicos. De hecho aún hoy es la prueba de elección para el seguimiento y diagnóstico de muchas de ellas. Sin embargo el resultado de la prueba se basa en la confianza de que la fijación del paciente es estable. Requiere una gran colaboración por parte del paciente.

Con la microperimetría se ha conseguido realizar un test funcional macular al mismo tiempo que se visualiza el fondo de ojo. A esto se le añade la capacidad de incorporar un sistema de seguimiento de los movimientos oculares que consigue saber exactamente el punto de fijación del paciente y por lo tanto estimular directamente cada punto de la retina que queremos estudiar⁶⁵.

Se creó pensando especialmente en enfermedades del tipo degeneración macular asociada a la edad (DMAE) pero puede ayudarnos en muchas otras. En este trabajo se ha empleado el microperímetro macular integrity assesment (CenterVue SpA, Padua, Italia) (MAIA). Con el MAIA podemos obtener datos de la sensibilidad macular, del lugar y la estabilidad de la fijación así como imágenes confocales de la retina macular con un campo de 36º centrales. **Figura 7.**⁶⁶

La función de la mácula nos viene dada cuantitativamente basándose en el umbral de sensibilidad a la luz basándose en el análisis de la fijación.

Los datos obtenidos son comparados con una base de datos normalizada y nos ofrece un resultado que sitúa dentro de los límites normales, sospechoso de estar fuera de los límites normales o claramente fuera de los límites normales. La intensidad

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

de los estímulos oscila entre los 0 decibelio (dB) y los 36 dB. Se asocia a los estímulos una escala de color según la siguiente figura. **Figura 8.**

Figura 7. Imagen confocal de la retina.



Figura 8. Escala de color según la intensidad del estímulo

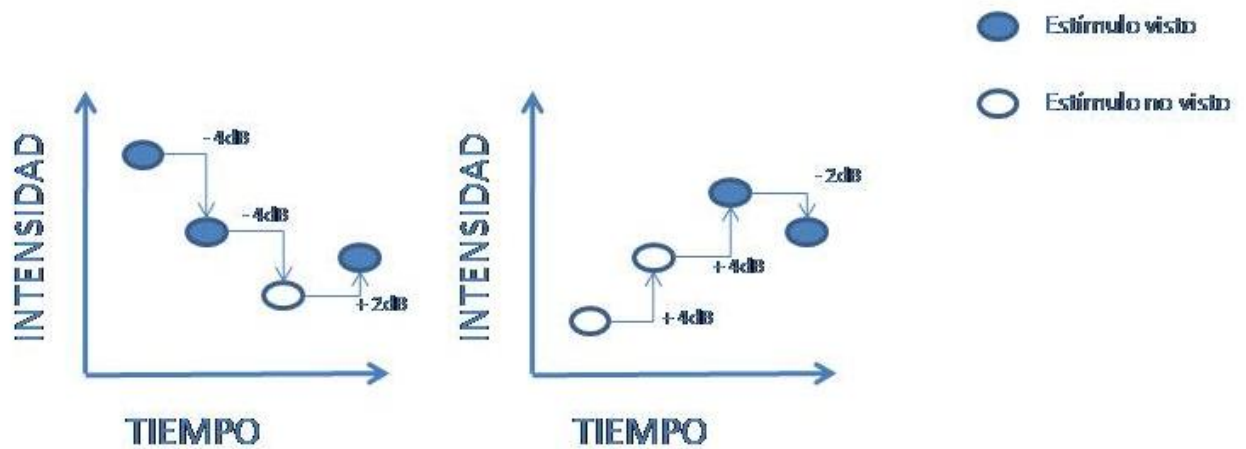


Para cada paciente podemos elegir entre tres tipos diferentes de examen:

- *Fast exam o examen rápido*: realiza una evaluación rápida para establecer si los límites de sensibilidad y la estabilidad de fijación del paciente se encuentran dentro de los límites normales.
- *Expert Exam o examen experto*: realiza una evaluación completa para determinar si el umbral de sensibilidad macular para cada punto estudiado está dentro de los límites normales y estudia la estabilidad de fijación y el punto de fijación. Este examen emplea entre 4 y 7 minutos por ojo y emplea una estrategia 4-2. Esto quiere decir que la luz se emite a una determinada intensidad y ésta va bajando de 4 dB en 4 dB hasta que el punto luminoso ya no es percibido por el paciente. Entonces vuelve a lanzar un estímulo subiendo de 2 dB en 2 dB hasta que el mismo estímulo vuelve a ser percibido por el paciente y así se determina la sensibilidad umbral. De la misma manera si el primer estímulo no es percibido, la intensidad va subiendo de 4 dB en 4 dB hasta que es percibido por el paciente y confirma el umbral bajando de 2 dB en 2 dB hasta que el estímulo vuelve a no ser visto por el paciente. **Figura 9.**

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Figura 9. Esquema *New Expert exam*.

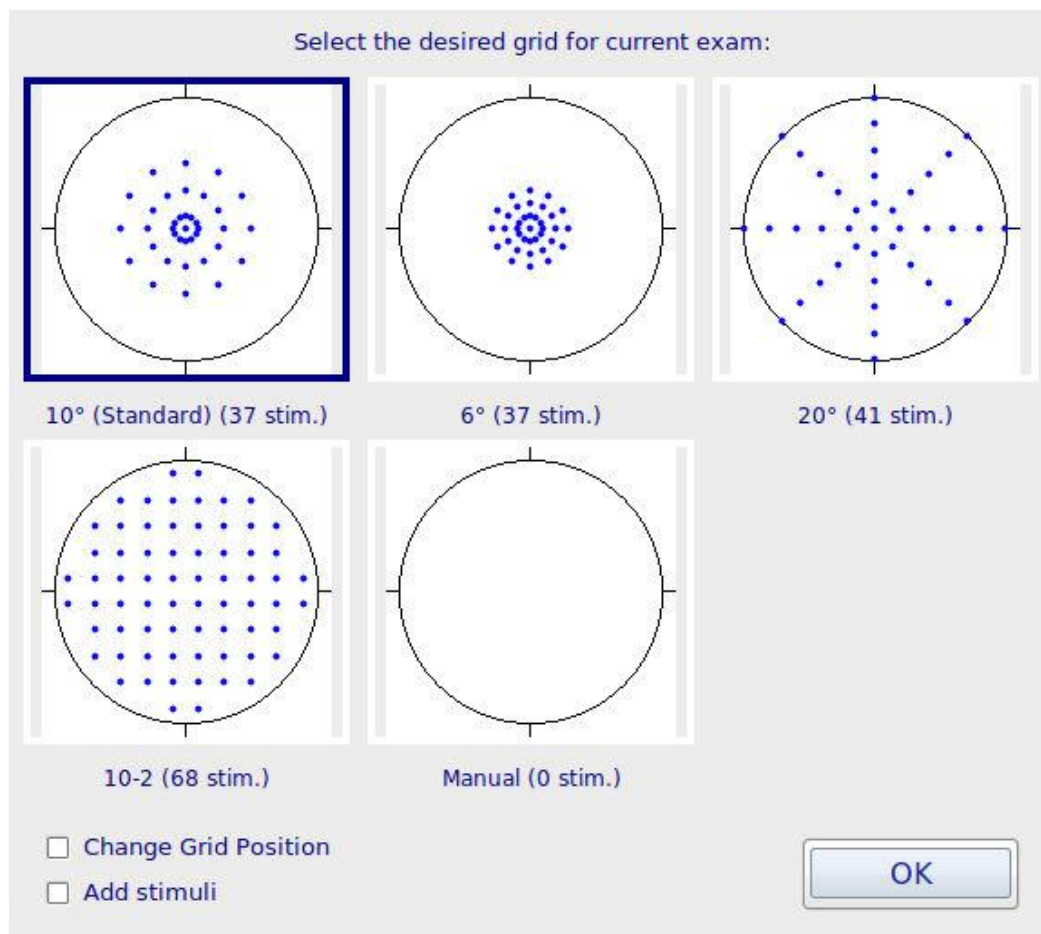


Podemos elegir diferentes programas de estudio. Tenemos la opción de elegir alguno de los test predeterminados que nos ofrece el programa o incluso podemos elegir un test en blanco y crear nuestra propia rejilla de estudio. **Figura 10.**

También podemos en todos los programas añadir estímulos nosotros directamente sobre cualquier punto de la retina que deseemos. **Figura 11.**

Además existe la opción de cambiar la posición de la rejilla si queremos estudiar una zona diferente. **Figura 12.**

Figura 10. Pantalla MAIA en la que se ofrecen los diferentes tipos de test a realizar.



Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Figura 11. Desplazamiento manual de la rejilla de examen

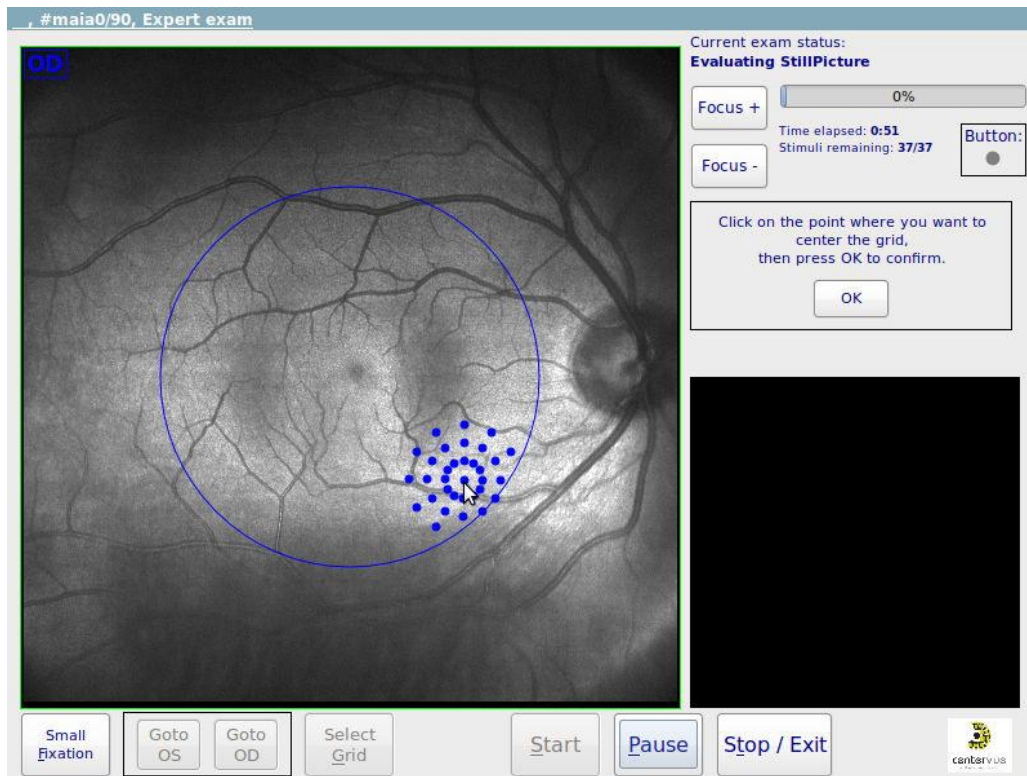
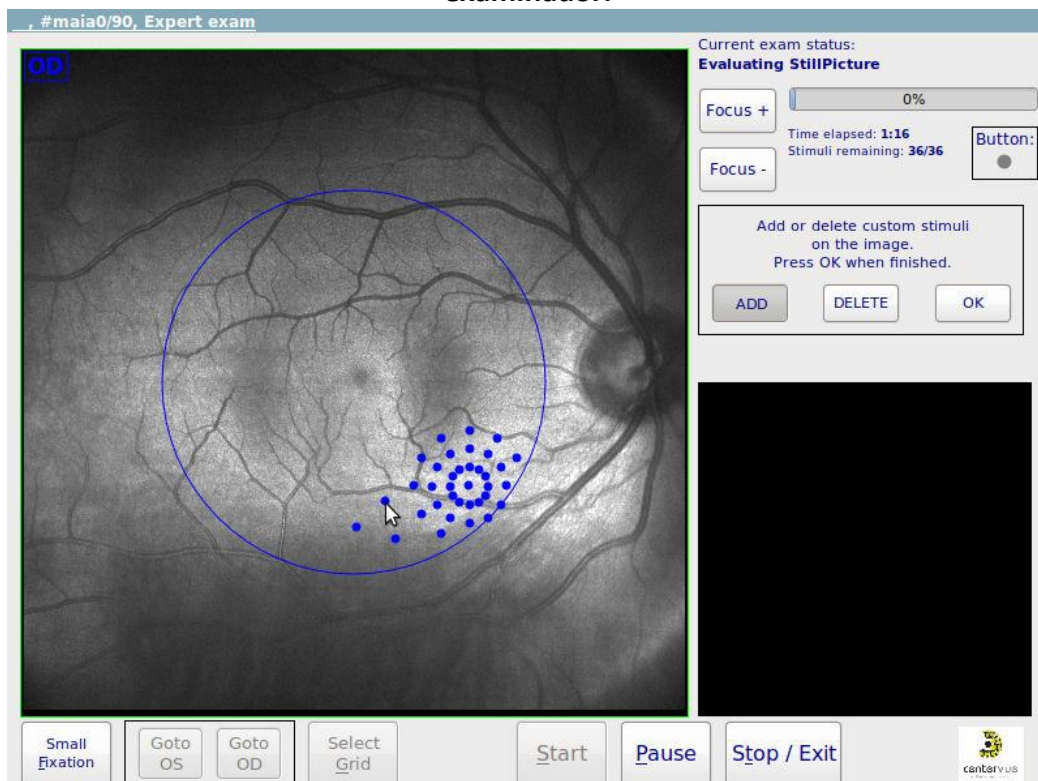


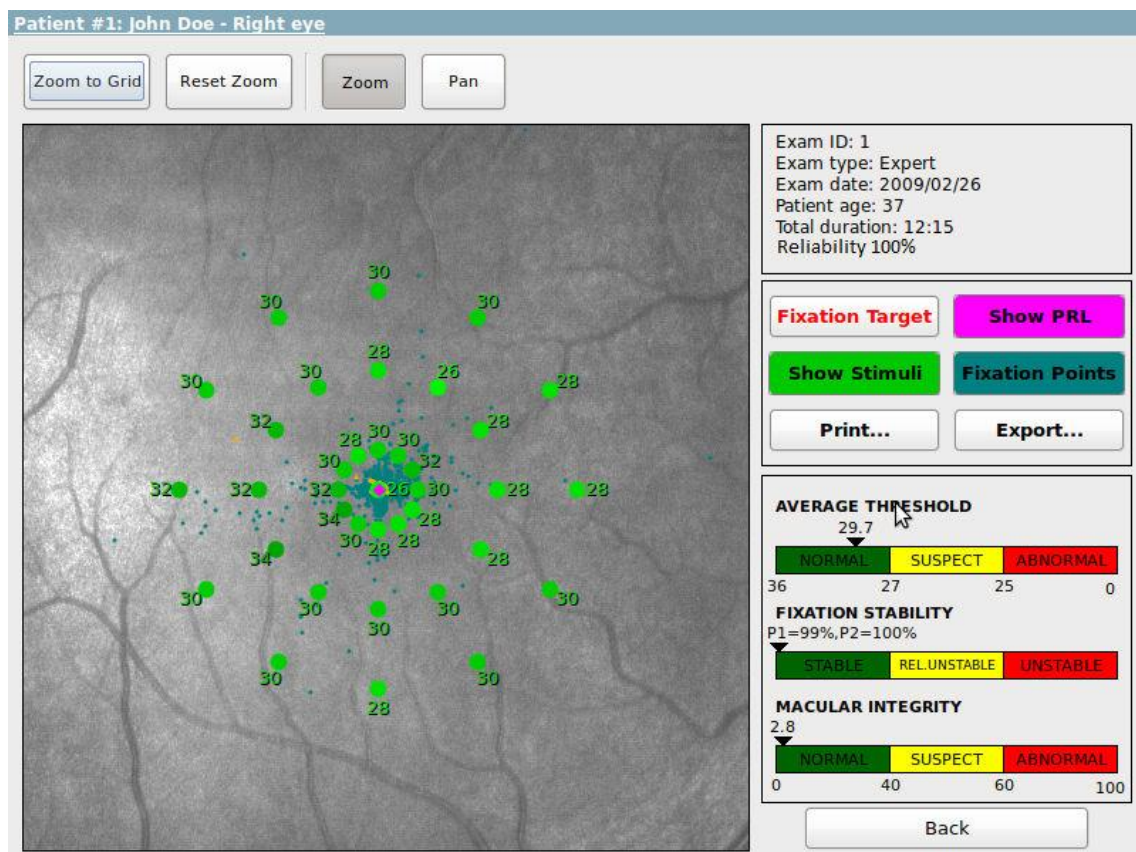
Figura 12. Estímulos adicionales incluidos por el examinador.



- *Follow-up Exam o examen de seguimiento:* repite el mismo examen empleado en el último estudio realizado al paciente. Estimula exactamente los mismos puntos de la retina que la vez anterior por lo que podemos ver la evolución de un punto concreto de la retina. Para realizar este examen es necesario que el paciente tenga exámenes previos realizados.

La pantalla de resultado del *expert exam* será una como la siguiente. **Figura 13.**

Figura 13. Pantalla resultado del expert exam.



La pantalla de resultados nos muestra un gráfico y una serie de datos. El test es fiable cuando el dato *reliability* es superior al 70%.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

En el gráfico obtenemos diferentes imágenes. Aparecerán todos los puntos estimulados dados en una escala de color además de acompañados del dato exacto de intensidad umbral para cada punto. Según la escala de color de cada punto también podemos saber si ese valor está considerado dentro de la normalidad, sospecho de estar fuera del rango de la normalidad si está claramente fuera del rango de la normalidad.

El gráfico muestra además una serie de pequeños puntos azules que corresponden a los puntos de fijación del paciente con lo que podemos valorar visualmente por un lado la estabilidad de fijación del paciente y por otro si su fijación es central o excéntrica.

En los datos obtenemos además tres índices diferentes.

El primero, *average threshold*, corresponde a la intensidad umbral media (IUM) del estudio. Nos ofrece este dato exacto y lo sitúa en normal, sospechoso o patológico según la comparación a una base normativa. Será normal si se encuentra dentro de dos desviaciones estándar de la media normal y se representa en color verde, sospechoso si se encuentra entre dos y tres desviaciones estándar y se representa en color amarillo y patológico si se sitúa más allá de tres desviaciones estándar de la media normal, representado en naranja, rojo y negro en función de la profundidad del escotoma.

El segundo índice es *fixation stability* o *estabilidad de la fijación*(EF), que corresponde a la estabilidad de fijación. Considera la fijación estable si al menos el 75%

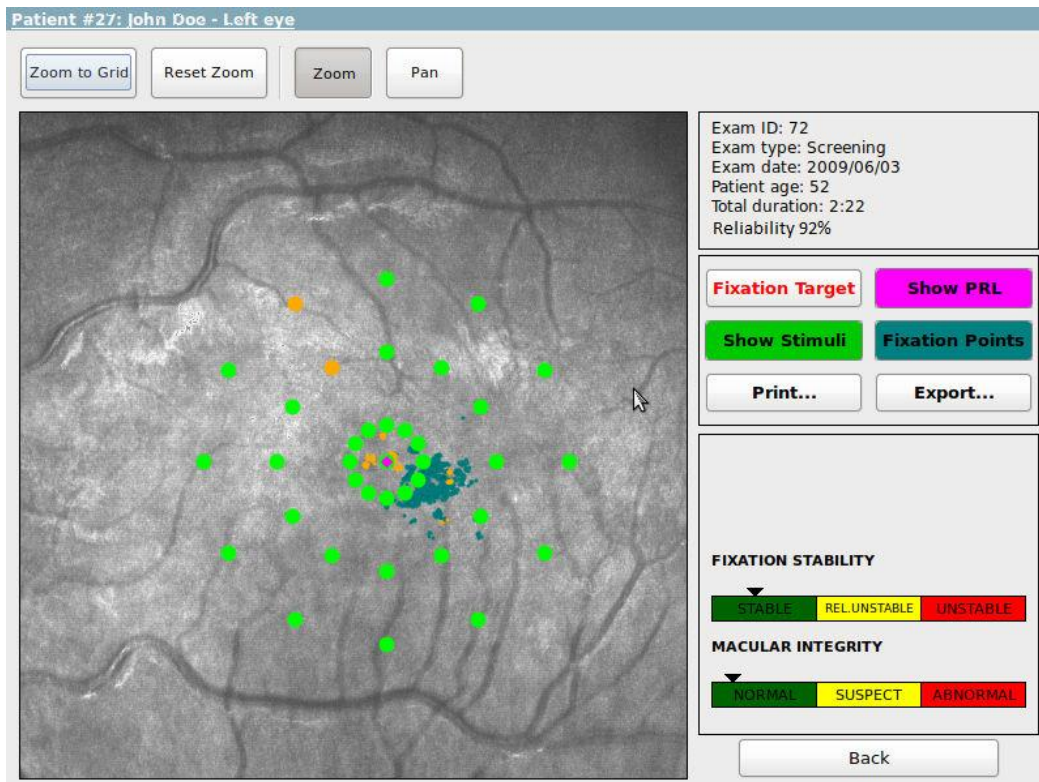
de los puntos de fijación están dentro de los 2º centrales. La considera como relativamente inestable si menos del 75% están por dentro de los 2º centrales pero más del 75% de los puntos de fijación se encuentran en torno a los 4º centrales y como inestable si menos del 75% de los puntos de fijación están por dentro de los 4º centrales. Además nos da un valor P1 para el porcentaje de puntos dentro de los 2º centrales y un valor P2 para el porcentaje de puntos dentro de los 4º centrales.

El tercer índice es *macular integrity o integridad macular (IM)*, que nos ofrece un dato numérico acerca de la integridad macular. Este índice corresponde a la probabilidad de que las respuestas de un paciente sean normales, sospechosas o alteradas. Este dato numérico se analiza según unas redes neuronales que han sido establecidas tomando diferentes datos y comparándolos con una base normativa. Un valor alto de integridad macular supone una alta probabilidad de que los resultados sean patológicos frente a un valor bajo, que supondría una baja probabilidad de resultados patológicos. Es un dato difícil de analizar de manera aislada. Es muy dependiente del factor aprendizaje por lo que el resultado puede no ser fiable⁶⁷. Además, es importante resaltar que el índice de la integridad macular no representa la severidad de la enfermedad.

Otro gráfico que podemos obtener en el *expert exam* es una imagen en mapa de las sensibilidades interpoladas aunque no ofrece más información que la anterior.

Figura 14.

Figura 15. Pantalla de resultado del fast exam.

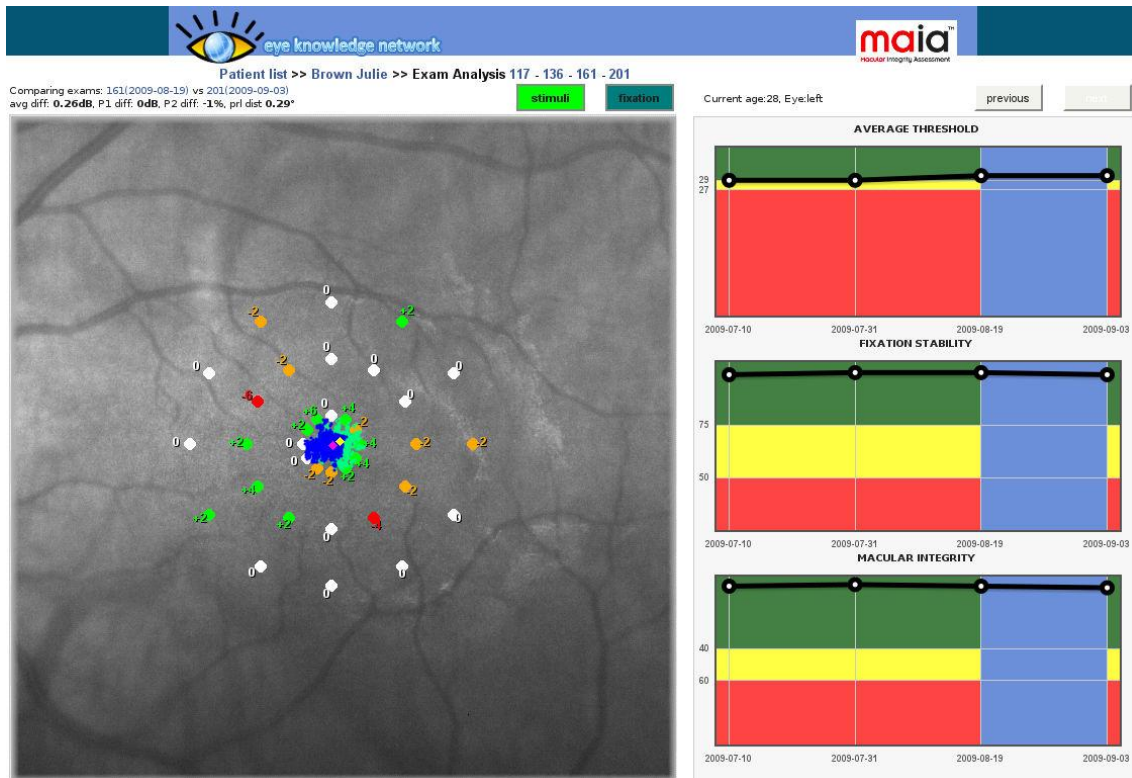


En esta pantalla obtenemos el dato numérico de la fiabilidad pero los demás datos de resultados nos los muestra en una escala de color. Los puntos estimulados serán verdes si han sido vistos a una intensidad de 27 dB o más, amarillos si han sido vistos entre 25 y 27 dB y rojos si no se han visto a 25 dB. También muestra una gradación de la estabilidad de fijación y de la integridad macular pero más grosera, sin datos numéricos.

La pantalla de resultado del *follow-up exam* resulta muy interesante. **Figura 16**

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Figura 16. Pantalla resultado del follow-up exam.



El los gráficos de la derecha podemos ver la evolución de la intensidad umbral media, la estabilidad de fijación y la integridad macular. La última columna de estas gráficas nos muestra la comparación entre los dos últimos exámenes realizados al paciente.

En la rejilla obtenemos cada punto con una escala de color y un número. El número indica la diferencia de dB para cada punto con respecto al examen anterior. En cuanto al color, verde significa que ha habido una mejora, blanco que no ha habido cambio, naranja que ha habido un empeoramiento menor a 2 dB y rojo que ha habido un empeoramiento mayor a 2db. Si clicamos sobre cada uno de los puntos además podemos ver el dato de intensidad para cada punto en los dos últimos exámenes.

2.7.2 Aplicación a la toxicidad macular por antipalúdicos

Este es precisamente el objeto de nuestro trabajo. En el momento de redactarse el mismo encontramos en la literatura una publicación del año 2010 acerca de un caso aislado asintomático en el que la microperimetría realizada muestra una disminución clara de la sensibilidad en una región paracentral mientras que el resto de pruebas son normales⁶⁸. En nuestro trabajo realizamos un estudio controlado sobre la utilidad de este test en el cribado de la maculopatía por CQ e HCQ.

2.7.3 Utilidad en DMAE

La utilidad de la microperimetría en el estudio de la DMAE es evidente. No tanto para el diagnóstico, dónde ya disponemos de otras técnicas muy fiables para ello, como para el seguimiento. La microperimetría resulta francamente útil en el seguimiento de esta patología porque podemos ver de una manera objetiva cómo va variando el área macular funcional. Se puede detectar con total fiabilidad que zonas de la mácula han disminuido su sensibilidad o han perdido por completo su capacidad para percibir la luz. También podemos estudiar si la fijación macular se mantiene estable o no e incluso si existe una fijación macular excéntrica. Algunos microperímetros incorporan un programa para reeducar la fijación y hacerla excéntrica en pacientes que han perdido la fijación foveola^{69,70}. También resulta interesante para valorar la eficacia de determinados tratamientos. Por ejemplo, estudios publicados hablan de una recuperación muy discreta en pacientes tratados con terapia fotodinámica. Otros trabajos con microperimetría demuestran que la estabilidad de fijación se recupera de una manera más notable en pacientes con DMAE tratados con antiVGEF que aquellos que no reciben ningún tratamiento⁷¹.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

2.7.4 Utilidad en glaucoma

La microperimetría está siendo ampliamente empleada para el estudio de diferentes patologías maculares. Se han realizado estudios de su utilidad en glaucoma. Se ha observado que resulta más fiable que la perimetría convencional y que ambas pruebas pueden comprarse directamente aplicándose un factor de corrección⁷². Puede estudiarse la capa de fibras nerviosas de la retina midiendo la disminución topográfica de la sensibilidad de la retina. Incluso podemos estudiar la fijación excéntrica en casos avanzados de glaucoma o la alteración de la estabilidad de fijación que se produce en algunos casos precoces⁷¹.

2.7.5 Otros usos

Resulta muy interesante su utilidad para establecer el punto de fijación preferencial . Permite estudiar la fijación excéntrica permitiendo predecir los resultados en la cirugía de retina. Incluso podemos entrenar al paciente para modificar su punto de fijación preferencial⁷¹. Además se está empleando también en otras patologías maculares tales como agujeros, distrofias, enfermedad de Stargardt, coroidopatía serosa central, membranas neovasculares coroideas en incluso desprendimiento de retina^{69,73}.

2.8 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.

2.8.1 Descripción de la técnica y del test empleado en nuestro trabajo

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un instrumento computarizado que obtiene un análisis de tomogramas en secciones y en tres dimensiones del ojo. Es una prueba no invasiva que utiliza la interferometría para obtener los tomogramas de

alta resolución sin necesidad de contactar con el ojo. Realiza el análisis con una luz de diodo de 840 nanómetros y recoge las señales de interferencia conforme va atravesando capas de tejido. Los resultados obtenidos nos muestran un análisis cuantitativo del estado de la retina en sus diferentes capas.

Este instrumento nos permite realizar diferentes test como el cubo macular, el estudio macular en cinco líneas de alta resolución, el análisis del disco óptico o incluso del polo anterior. En nuestro trabajo nos interesa el estudio del cubo macular porque es el test que mejor recoge el área perimacular que puede ser dañada por la toxicidad por CQ e HCQ. Con el cubo macular estudiamos un área de 6 x 6 milímetros (mm) y establecemos los diferentes grosores por áreas.

Al realizar un análisis del espesor macular, podemos obtener una imagen interactiva del cubo macular que va a ser estudiado y que podemos modificar y centrar automática o manualmente situado sobre una imagen confocal del fondo de ojo. Con los resultados, podemos identificar la fovea y la zona estudiada situada sobre la imagen de fondo de ojo, podemos obtener un análisis del resultado sobre una base de datos normalizada por edad, una tabla con el resultado de espesores por cada zona estudiada, una imagen en tres dimensiones del mapa estudiado incluso un análisis de espesores separados por capa o una imagen en tres dimensiones tan sólo de la membrana limitante interna o del epitelio pigmentario de la retina. **Figura 17.**

Para realizar la base de datos se estudió a 282 pacientes de diferentes edades, razas y sexo. Los resultados obtenidos se comparan automáticamente con esta base de

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

datos que está normalizada en función de la edad aunque no existen datos para menores de 18 años.

A cada valor se le aplica una escala de color. **Figura 18.** Para individuos sanos de un mismo grupo de edad en la población general, los percentiles de espesor se establecen de la manera siguiente:

- Área roja. El 99 % de la población sana para ese grupo de edad tiene un espesor mínimo superior al del individuo estudiado
- Área amarilla. El 95% de la población sana para ese grupo de edad tiene un espesor mínimo superior al del individuo estudiado.
- Área verde. El 90% de la población sana tiene un espesor mínimo superior al del individuo estudiado.

Figura 17. Imagen de la pantalla de resultados que ofrece el estudio del espesor macular en Cirrus OCT.

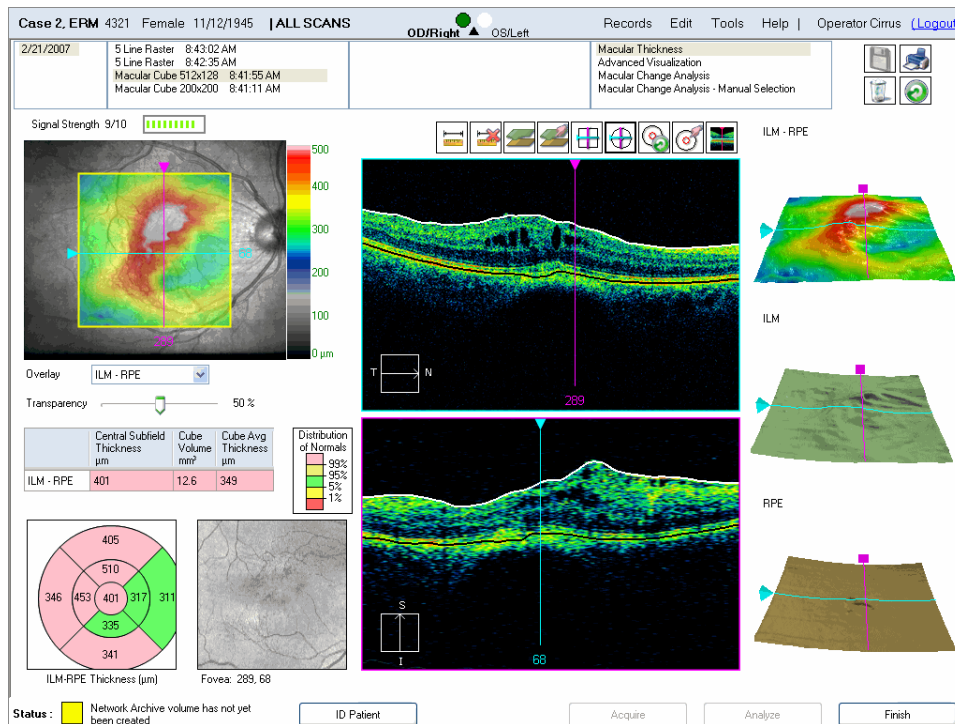
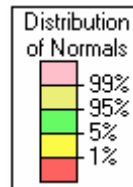


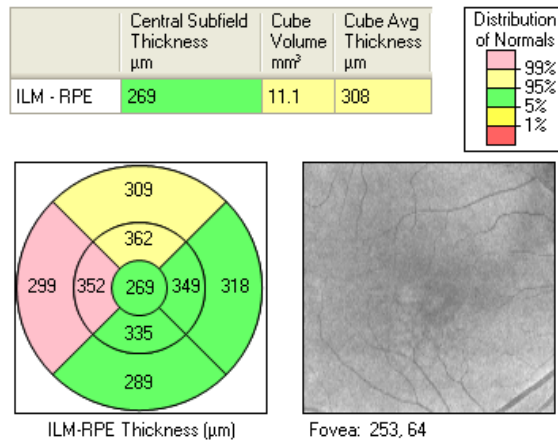
Figura 18. Escala de color para los resultados.



En la siguiente figura se representa un mapa con la media de grosor por cada área estudiada. Dentro del cubo macular se estudian los grosores por áreas concéntricas de 1, 3 y 6 mm. Salvo el círculo central, que es de 1 mm de diámetro, los otros dos periféricos se dividen en cuatro subáreas, superior, nasal, temporal e inferior. **Figura 19.**

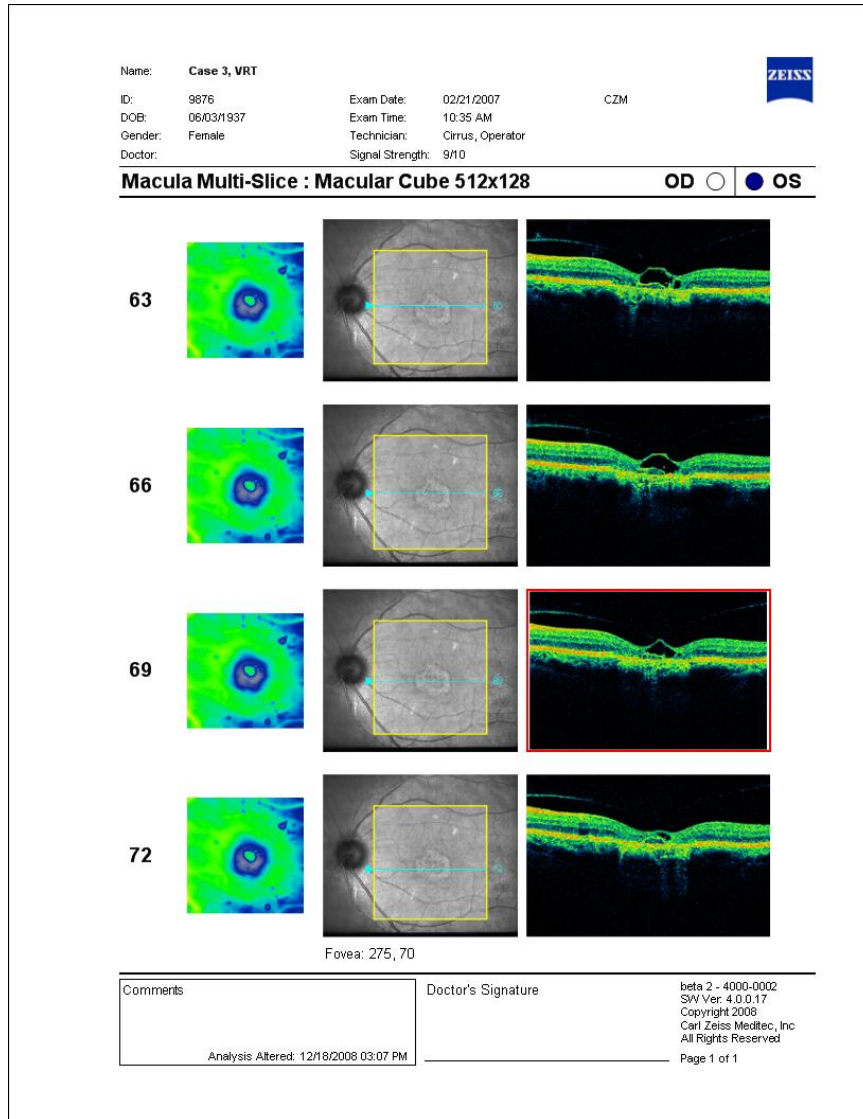
Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Figura 19. Mapa de grosores maculares por cada anillo estudiado.



Además del mapa de espesores, podemos realizar un barrido tanto en sentido naso-temporal como en sentido supero-inferior de cada imagen tomada de la retina y hacer una valoración subjetiva del estado de las capas de la retina. Este estudio nos resulta muy útil en nuestro trabajo ya que en estadios precoces de la enfermedad los grosores totales pueden no verse afectados pero sí podemos ver un defecto en alguna de las capas de la retina, sobretodo en el área paramacular. **Figura 20.**

Figura 20. Imágenes de barrido en sentido superior-inferior



2.8.2 Aplicación a la toxicidad macular por antipalúdicos

En las recomendaciones de cribado de la AAO, tanto en las primeras como en las revisadas, ya aparece la OCT como un método a tener en cuenta a la hora de estudiar a los pacientes^{28,29}.

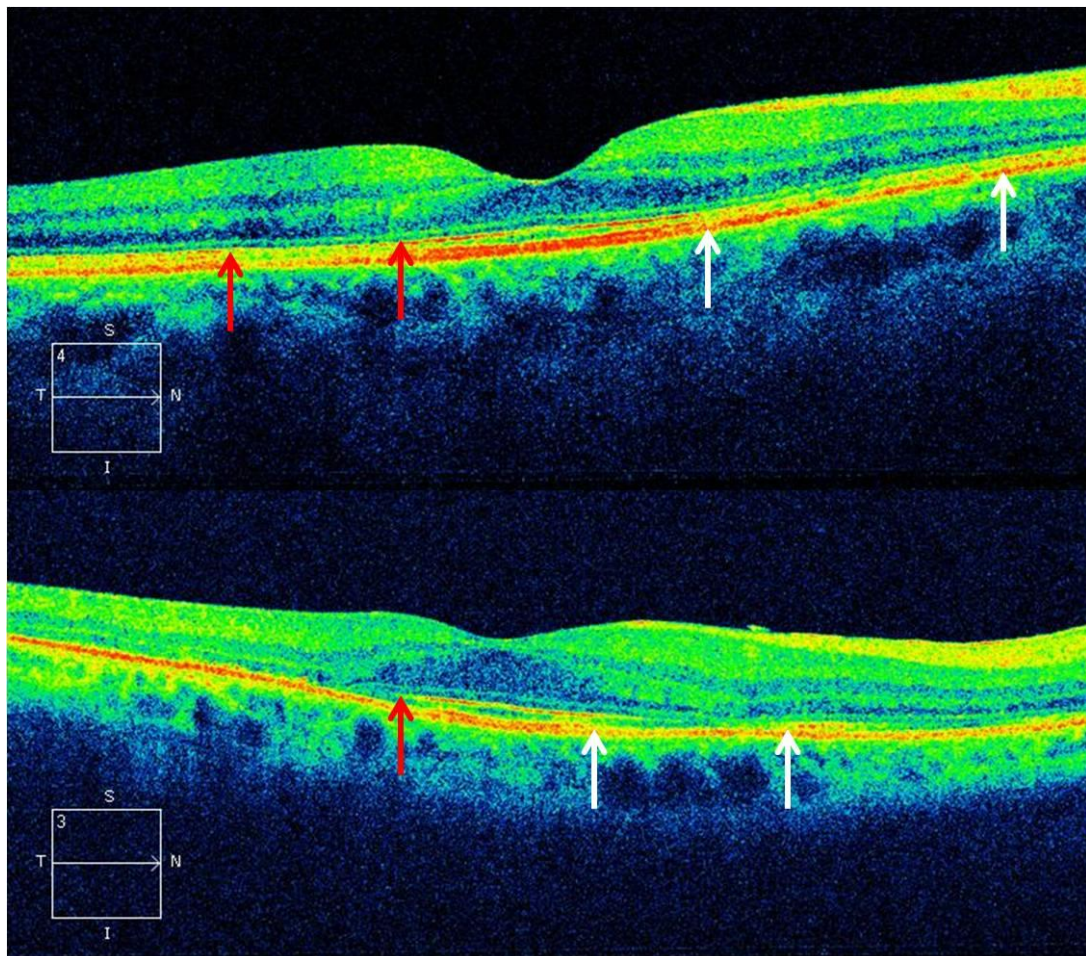
Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Ya en 2007 Rodríguez-padilla publica un estudio con 15 pacientes en el que obtiene resultados de alteraciones en las capas externas de la retina y concretamente en la línea de los elipsoides de los conos (EC) aunque advierte de que esos pacientes también obtenían alteraciones en otras pruebas como el ERGmf y ya eran sintomáticos. Lo interesante de esta publicación radica en que los hallazgos que obtiene con un OCT de alta velocidad y ultra alta resolución (High-speed ultra-high-resolution OCT) no puede reproducirlos con OCT más antiguos como el modelo Stratus⁷⁴.

En un trabajo con 8 pacientes y unas diferencias estadísticas dudosas que realiza Pasadhika en 2010 determina que se produce un adelgazamiento de las capas internas de la retina. Concretamente de la plexiforme interna, de capa de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de la retina. Sin embargo no hay trabajos posteriores que confirmen que las capas internas de la retina sufran alteraciones estructurales por la CQ e HCQ⁵⁶.

Marmor en su trabajo del año 2012 en el que compara diferentes test de cribado, habla de los hallazgos en OCT. Dice que en los pacientes con una toxicidad moderada se puede observar una pérdida de las capas externas de la retina a ambos lados de la fovea y que pacientes con una toxicidad más severa presentan un adelgazamiento difuso de las capas externas de la retina incluyendo el EPR que incluso desaparece en algunas zonas. También advierte de una desaparición precoz en algunos pacientes de porciones de la línea que está justo por encima del EPR y a la que llama línea de Verhoeff⁵⁵. En nuestro trabajo también encontramos hallazgos similares. **Figura 21.**

Figura 21. Imagen de OCT de 2 pacientes con daños precoces en la retina. Las flechas rojas muestran el punto donde desaparece la línea de los elipsoides de los conos (EC) y la flecha blanca marca el punto donde desaparece la línea de Verhoeff.



En 2014 Marmor ha publicado una revisión con un número elevado de pacientes en el que reafirma la conveniencia de realizar ambas pruebas, la campimetría y la OCT. Obtiene un 10% de los pacientes que muestran alteraciones en la campimetría y sin embargo mantienen una OCT normal. Matizan que eso no significa que la campimetría no sea suficiente a solas para detectar la toxicidad ya que el 90% de sus pacientes no

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

mostraron esa disparidad de resultados. La mayoría de pacientes con cambios sutiles y por lo tanto precoces en la campimetría mostraban también cambios sutiles y por lo tanto precoces en la OCT lo que apoya que esos cambios que a veces puedan ser desestimados escondan en realidad fases muy precoces de la enfermedad. Aprovechan en el mismo trabajo para desechar la funduscopia como método de cribado ya que todos los autores de los últimos tiempos coinciden en que los cambios apreciables en fondo de ojo sólo aparecen en fases avanzadas⁷⁵.

En el año 2009 Stepien y colaboradores publican un trabajo interesante en el que determinan otro signo en la OCT que llaman el signo del Valle y que se produce por un hundimiento de las capas internas de la retina hacia el EPR y la coroides al adelgazarse o incluso desaparecer las capas más externas. En nuestro trabajo confirmamos el signo del Valle en algunas imágenes de OCT. **Figura 22.** Correlacionan la mayoría de estas lesiones con alteraciones en la campimetría aunque indican que en algunos casos asintomáticos y sin alteraciones en la campimetría ya pueden advertirse cambios en las capas más externas de la retina como un “aspecto apolillado” de la línea EC de los fotorreceptores⁷⁶. Recordemos que las lesiones son paramaculares, por lo que no es preciso encontrar las alteraciones de OCT en los cortes que muestran la depresión foveal. Mostramos una imagen de nuestro trabajo en la que se observan claramente las mismas lesiones de pérdida de capas externas en un corte paramacular superior.

Figura 23.

Figura 22. Se muestra una imagen de OCT de nuestro trabajo en la que se puede apreciar el signo del Valle por la desaparición de las capas externas de la retina y por la tanto el hundimiento de las capas internas hacia el EPR y la coroides.

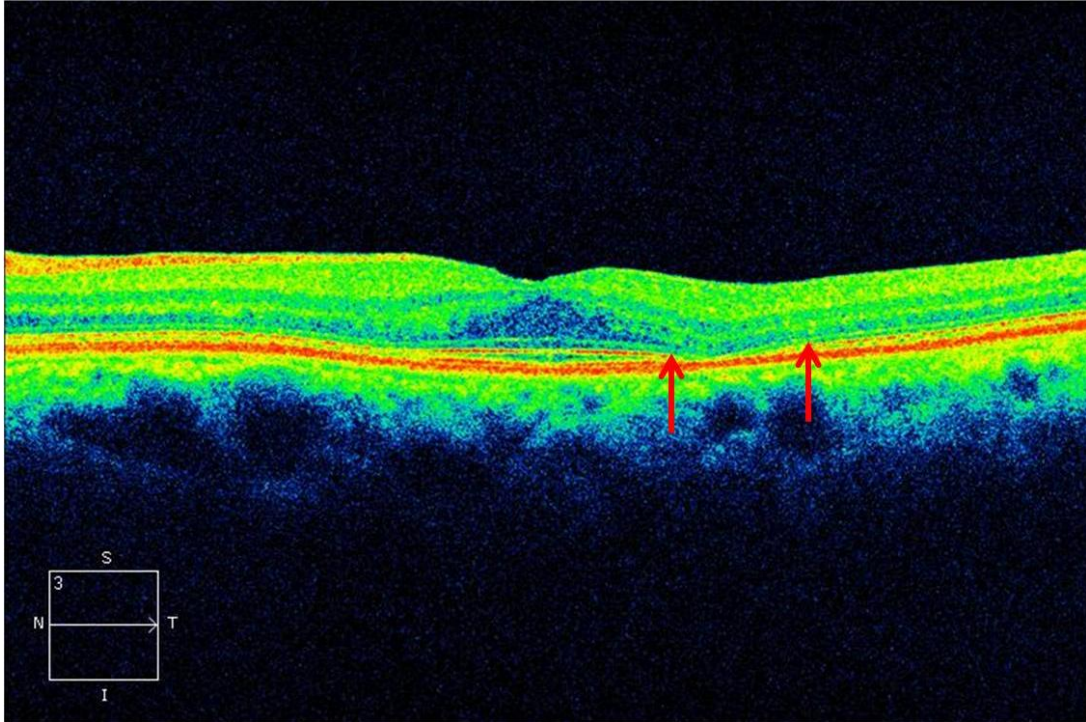
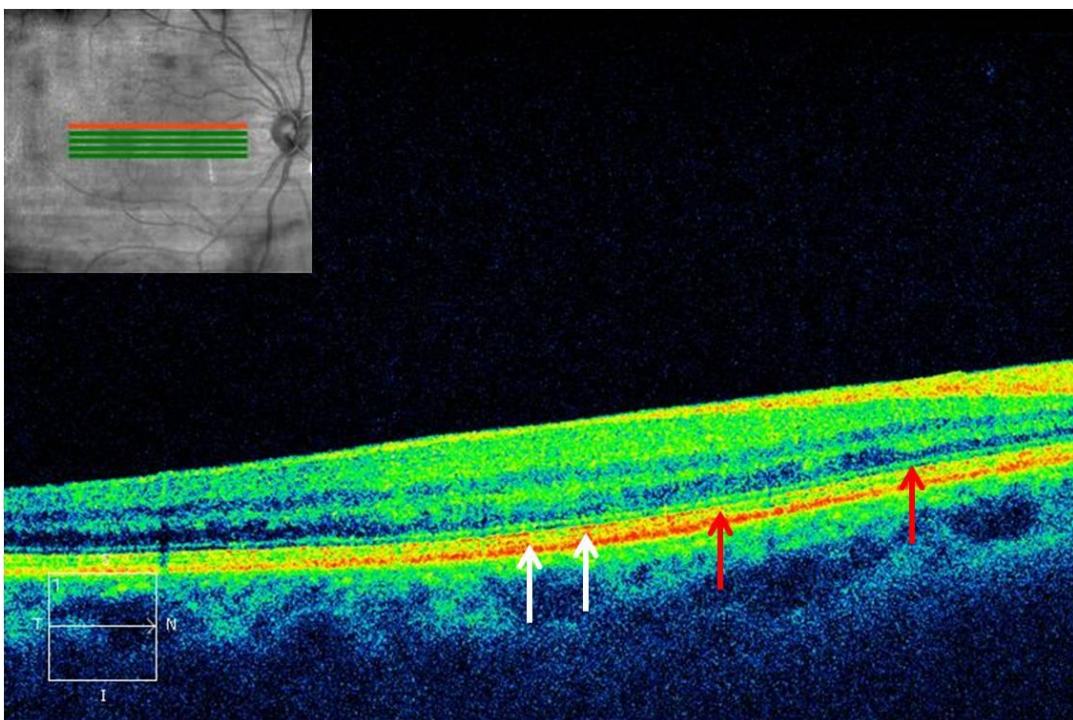


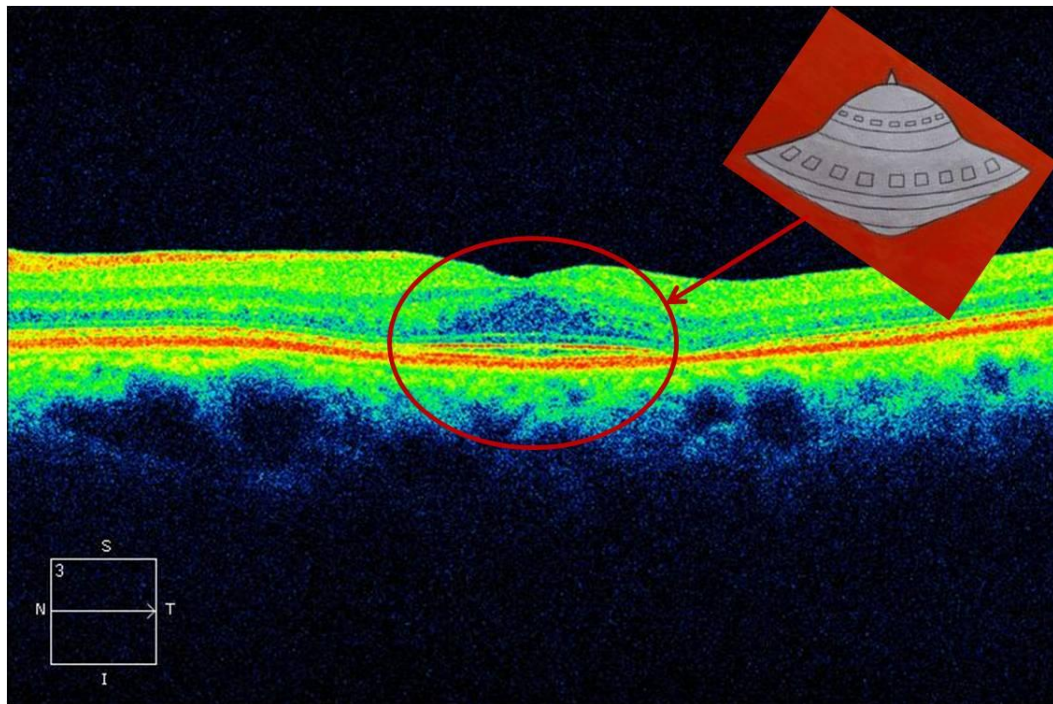
Figura 23. Imagen de nuestro trabajo en la que se observa marcado por las flechas el aspecto apolillado de la línea EC en el corte realizado paramacular superior.



Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

El último signo de OCT interesante que cabe destacar fue descrito en 2010 en el trabajo de Chen con 25 pacientes. Entre otros signos ya comentados por otros autores como la alteración de las capas externas de la retina, describe en tres de sus pacientes el signo del platillo volante, dos de los cuales tenían ya cambios en la funduscopya pero uno de ellos no. Describen el signo del platillo volante por la forma que adquiere el perfil foveal al verse alteradas las capas externas de la retina en la región perifoveal con el consiguiente hundimiento de las capas internas y estar a su vez completamente íntegras todas las capas en la región subfoveal⁷⁷. De la misma manera que con los anteriores signos, también encontramos el platillo volante en nuestros pacientes. Sin embargo creemos que describir el platillo volante o el signo el Valle es en realidad hablar del mismo suceso. Sólo que cuando encontramos hundimiento de las capas internas de la retina a ambos lados de la fovea y esto lo vemos en un corte de OCT que no muestre la fovea, entonces las capas íntegras subfoveales dan este aspecto de platillo volante. Supone simplemente un signo del valle profundo a ambos lados de la fovea. **Figura 24.**

Figura 24. Imagen de OCT de nuestro trabajo en la que se aprecia imagen de platillo volante al alterarse las capas externas de la retina y desplazarse las internas en la región parafoveal manteniéndose intacta la región subfoveal.



**Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos.
Estudio con microperimetría y OCT.**

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos fase I. Estudio con microperimetría

- Conocer la incidencia de maculopatía por Cloroquina e Hidroxicloroquina en los enfermos reumáticos tratados con estos fármacos.

- Estudiar la relación entre factores de riesgo y toxicidad macular.

- Evaluar la idoneidad de la microperimetría funduscópica en el diagnóstico precoz de la toxicidad macular.

- Establecer un protocolo para la detección precoz de maculopatía por antipalúdicos.

- Comparar las exploraciones realizadas con campimetría convencional y microperimetría.

3.2 Objetivos fase II. Estudio con OCT

- Estudiar los hallazgos por OCT en los pacientes tratados con antipalúdicos.

- Valorar la utilidad en el diagnóstico de maculopatía por antipalúdicos.

- Comparar la utilidad en diagnóstico precoz de maculopatía por antipalúdicos entre microperimetría y OCT

4 MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1 Material y métodos fase I. Estudio con microperimetría

DISEÑO

El diseño del trabajo en su fase I es un estudio prospectivo de casos y controles y de utilidad de la microperimetría como test diagnóstico.

Los sujetos del estudio en su Fase I fueron todos los casos y controles del tamaño muestral.

CASOS:

- Criterios de inclusión. Pacientes provenientes de los Servicios de Reumatología y Dermatología que estén en tratamiento con Hidroxicloroquina y/o Cloroquina.

- Criterios de exclusión. Aquellos pacientes diagnosticados de alguna patología oftalmológica tal como glaucoma, DMAE, retinopatía diabética, neuropatías ópticas, distrofias retinianas, otras maculopatías o alteraciones corneales relevantes.

CONTROLES:

- Criterios de inclusión. Pacientes provenientes de los Servicios de Reumatología y Dermatología que tengan los mismos diagnósticos que los casos y en los que se ha recomendado iniciar el tratamiento con antipalúdicos pero aún no lo han hecho. Pacientes provenientes de las consultas de Reumatología y Dermatología que

no estén en tratamiento con antipalúdicos. Voluntarios sanos, gracias a la colaboración de la asociación de amas de casa Tyrius puesto que se trata en su mayoría de mujeres mayores de 40 años, perfil similar a los casos.

- Criterios de exclusión. Serán los mismos que para los casos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Como análisis descriptivo de las variables cualitativas, se calculan frecuencias y porcentajes de cada una de las categorías. En el caso de variables cuantitativas, tras contrastar la hipótesis de normalidad (test de Kolmogorov –Smirnov en el caso de muestras grandes ($n \geq 50$) o de Shapiro-Wilks, en muestras pequeñas ($n < 50$)), se utilizan como descriptivos la media \pm desviación típica (DE) para aquellas variables cuantitativas en las que se puede asumir normalidad, y la mediana \pm recorrido intercuartílico (IQR) para aquellas en las que no podemos asumir normalidad.

Para analizar las diferencias entre variables cuantitativas en las que podemos asumir normalidad utilizaremos test de comparación de medias. En concreto utilizaremos el test t de student o el ANOVA, dependiendo del número de grupos a comparar. En caso de que un ANOVA detecte diferencias significativas entre grupos, se utilizará el test de Scheffé como test de comparaciones múltiples. Para analizar diferencias entre variables cuantitativas que no siguen una distribución normal, plantearemos contrastes de comparación de medianas, en particular el test U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis, dependiendo del número de grupos a comparar. Para analizar la relación entre dos variables cuantitativas se calculará el coeficiente de

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

correlación de Pearson (variables normales) o el de Spearman (variables no normales) y se realizarán análisis de regresión lineal múltiple.

Para el análisis de las variables cualitativas se utiliza el test de Chi cuadrado, o el test exacto de Fisher (en el caso de que de los valores esperados del 25% de las celdas de la tabla de contingencia sean menores a 5).

4.1.1 Ética

Tanto los casos como los controles dieron su consentimiento para participar en el estudio. El presente trabajo se basa en los principios de la declaración de Helsinki y está validado por el Comité de ensayos clínicos y de investigación (CEIC) del Hospital Dr. Peset con la referencia nº 09/046.

4.1.2 Variables

-VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad, sexo, altura, peso, índice de masa corporal, tipo de fármaco (Cloroquina o Hidroxicloroquina), dosis diaria, dosis acumulada, duración del tratamiento en meses, agudeza visual, test de los colores, Transaminasas, Bilirrubina, Urea y Creatinina.

-VARIABLES RESULTADO: Valores de sensibilidad retiniana en el área macular obtenidas por microperimetría y perimetría convencional. Cambios pigmentarios funduscópicos en el área macular, depósitos corneales por CQ e HCQ.

Del CV se tomaron los datos de sensibilidad media (SM) y defecto medio (DM) y pérdida de varianza (LV) para cada ojo. Se definió como patológico aquel CV con una alteración en el DM en un grupo de tres o más puntos con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de puntos ($p < 5\%$), o de dos puntos

si la diferencia estadísticamente significativa es mayor ($p < 1\%$), en ambos casos fuera de la corona marginal y de los polos de la mancha ciega.

De la microperimetría se anotaron los valores de umbral medio "*average threshold*" (AT), estabilidad de fijación "*fixation stability*" (FS) e integridad macular "*macular integrity*" (MI). Además se clasificó el resultado global de la prueba en tres grupos, claramente sano, claramente patológico y dudoso. La toxicidad probable se definió como aquellos pacientes que presentaron algún escotoma con 3 o más puntos adyacentes con una diferencia de entre 2 y 3 DE de la media y/o 2 o más puntos adyacentes con una sensibilidad de 3 DE inferior a la media. La toxicidad macular definitiva se definió cuando el paciente además presentaba cambios pigmentarios característicos en el área macular.

También se anotó la localización del escotoma según una distribución por cuadrantes inferotemporal (IT), inferonasal (IN), superotemporal (ST) y superonasal (SN) y también según una distribución por anillos con un punto central y tres anillos yuxtafoveales.

4.1.3 Recogida y análisis de resultados fase I

-CASOS: Pacientes sometidos a medicación antipalúdica que son remitidos periódicamente para valorar la toxicidad retiniana a la consulta multidisciplinaria de Oftalmología-Reumatología de nuestro Centro. A estos pacientes se les realiza un examen oftalmológico con agudeza visual mejor corregida (AVMC) valorada según el optotipo E de Snellen, biomicroscopía, medida de la presión intraocular y funduscopia. Se les realiza también un CV estrategia TOP programa macular M1/M2 10-2 del

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

perímetro Octopus (Octopus Automated Perimetry modelo 300 de Haag- Streit) que estudia 45 puntos en los 10º centrales de la retina.

A los pacientes que cumplen los criterios de inclusión, se les propone participar en el estudio, se obtiene el consentimiento informado y se les cita en una segunda visita para el resto de exploraciones, que son un test de Ishihara y una microperimetría con la estrategia estándar examen experto del microperímetro Macular Integrity Assessment (CenterVue SpA, Padua, Italia) el cual estudia una rejilla predefinida que cubre 10º maculares y utiliza 37 puntos de estimulación. Las intensidades empleadas varían desde los 0 a los 36dB. La sensibilidad umbral para cada punto se define empleando una estrategia 4-2. Los resultados de AT para cada paciente se comparan con una base de datos normativa ajustada por edad. Además se anotan los datos antropométricos y los resultados analíticos. Se consideran válidas para las determinaciones hemáticas las realizadas al paciente en los 3 últimos meses, que se recuperan consultando la Historia Clínica informática. Si no es así, se obtiene una muestra de sangre.

-CONTROLES: Se ajustarán a los casos por edad. La recogida de datos se efectuará de la misma manera que para los controles. Se realizará una encuesta previa para descartar historia de patología ocular (ambliopías, glaucoma, otras maculopatías...) además del mismo examen oftalmológico basal.

Los casos y los controles se citarán telemáticamente a partir de un mismo listado. El personal que realice la recogida de datos desconocerá si los individuos son casos o controles. Las imágenes serán revisadas por un Oftalmólogo a fin de excluir los casos

no diagnosticados previamente en los que se detecten lesiones no atribuibles a la toxicidad por antipalúdicos.

Los pacientes serán citados a los 6 meses para realizar una segunda visita en la que únicamente se practicará una microperimetría.

4.2 MATERIAL Y MÉTODOS FASE II. ESTUDIO CON OCT.

En la fase II se ha realizado un estudio descriptivo y de utilidad de la OCT como test diagnóstico.

Se incluyó a todos los casos de la fase I que hubieran superado la mitad de la dosis tóxica acumulada, es decir más de 230g para cloroquina y/o más de 500g para HCQ.

4.2.1 Variables

-VARIABLES RESULTADO: Grosor medio para cada una de las 9 subáreas maculares (una central y dos anillos divididos cada uno de ellos en cuatro áreas según los cuadrantes), rango de percentil en el que se encuentran con respecto a la base de datos normativa ajustada por edad. Grosor medio de la capa de células ganglionares, separados en 8 subáreas triangulares con vértice foveal. Se consideraron patológicos también las variables cualitativas de alteración en la OCT, esto es la interrupción de la capa de los elipsoides de los conos EC, la alteración de la línea de Verhoeff, la presencia del signo del valle "*sink-hole*" (SH) y la presencia del signo del platillo volante (PV).

4.2.2 Recogida y análisis de resultados

A los pacientes incluidos en la fase II se les realiza una Tomografía de Coherencia Óptica macular (OCT) con tecnología de dominio espectral (SD-Cirrus OCT

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Carl **Zeiss** Meditec, Dublin, CA). El test empleado es un de cubo macular 512x128 y un Line 5D. El cubo macular estudia un área de 6mm x 6mm y las divide en 9 subáreas maculares (una central de 1 mm de diámetro y dos anillos periféricos de 3 y 6 mm de diámetro que a su vez se dividen cada uno de ellos en cuatro áreas según los cuadrantes superior, inferior, temporal y nasal). Se anotaron los datos objetivos de grosor medio para cada una de estas 9 subáreas y el rango de percentil en el que se encuentran con respecto a la base de datos normativa ajustada por edad. También estudia la capa de células ganglionares dividida en 8 subáreas triangulares con vértice foveal para cada una de las cuales se anotó el valor del grosor medio.

Además se analizaron las variables cualitativas de alteración en la OCT tal como se describe en el capítulo 2.8.2 esto es la interrupción de la línea de los elipsoides de los conos EC la alteración de la línea de Verhoeff, la presencia del signo del valle “*sink-hole*” (SH) y el signo del platillo volante (PV)

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

5 RESULTADOS.

5.1 Resultados fase I. Estudio con microperimetría

Para este trabajo se incluyeron un total de 413 pacientes de los cuales 209 eran casos y 204 eran controles. El 100% de los casos se obtuvieron de las consultas externas de oftalmología del Hospital Dr. Peset de Valencia. De los controles, un 57% fue a partir de voluntarios sanos, la mayoría de ellos gracias a la colaboración de la asociación de amas de casa Tyrius de Valencia, puesto que se trata en su mayoría de mujeres mayores de 40, perfil similar a los casos, y un 43% a partir de pacientes con patologías reumatológicas que nunca habían tomado CQ ni HCQ para tratar su enfermedad.

Se excluyeron todos los exámenes de microperimetría que obtuvieron una fiabilidad inferior al 75%. Quedaron entonces 200 controles y 194 casos. En la **tabla 6** se resumen las características demográficas de la base de datos y la **tabla 7** muestra las características y variables principales de los casos.

Tabla 6. Descripción de la base de datos.

	Controles	Casos	p
Mujeres	84%	80.42%	0.42
Edad media +/- DE (a)	53.74±13.37	51.24±15.13	0.08
Peso medio +/- DE (kg)	---	70.15±15.35	---
Talla media +/- DE (m)	---	159.71±12.98	---

Tabla 7. Descripción de los casos. HCQ, hidroxicloroquina; CQ, cloroquina; AVMC, agudeza visual mejor corregida; logMAR, logaritmo del mínimo ángulo de la escala de resolución; LES, lupus eritematoso sistémico; AR, artritis reumatoide; otros, artritis indiferenciadas o enfermedades cutáneas; tto, tratamiento; sobredosificados HCQ; pacientes que reciben más de 6,5 mg/kg de peso ideal/día de hidroxicloroquina; sobredosificados CQ: pacientes que reciben más de 3 mg/kg de peso ideal/día de cloroquina; CQ-HCQ, pacientes que fueron tratados con cloroquina y posteriormente con hidroxicloroquina.

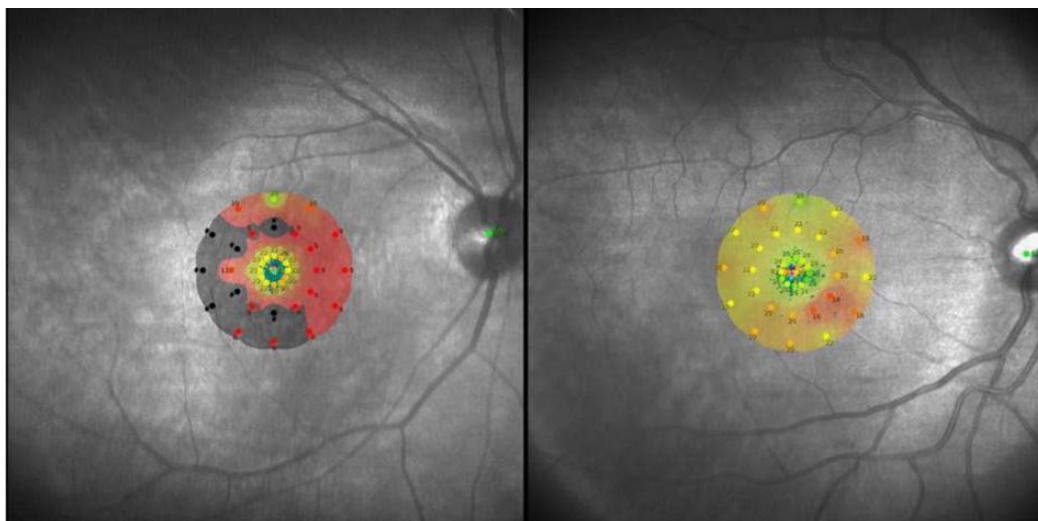
	HCQ	CQ	CQ → HCQ	p
n (%)	130(67.01)	30(15.46)	34(17.52)	
Media de AVMC (S)	20/23	20/25	20/26	0.03
Diagnostico, n (%)				
- LES	64 (68.81)	10 (10.75)	19 (20.43)	
- AR	33 (55.00)	15 (25.00)	12 (20.00)	
- otros	32 (84.21)	4 (10.53)	2 (5.26)	
Duración del tto. (meses)	38.29 ± 38.88	103.66 ± 63.88	121.55 ± 59.31	<0.001
Dosis acumulada HCQ (g)	357.61 ± 381.04	0	503.23 ± 445.46	0.09
Dosis Acumulada CQ(g)	0	733.53 ± 432.96	475.76 ± 411.97	0.02
Sobredosificados, n(%)	22 (16.92)	25 (83.33)	7 (20.58)	<0.001
GOT (UI/l)	21.72 ± 8.26	22.24 ± 7.67	22.94 ± 8.73	0.73
GPT (UI/l)	21.37 ± 14.58	20.41 ± 7.19	22.68 ± 17.08	0.81
Bilirrubina (mg/dl)	0.49 ± 0.34	0.56 ± 0.32	0.43 ± 0.19	0.31
Creatinina(mg/dl)	0.79 ± 0.23	0.81 ± 0.16	0.89 ± 0.46	0.17
Depósitos corneales (n)	0	3	0	

Un total de 17 casos (8,76%) fue diagnosticado de maculopatía considerando los hallazgos clínicos y microperimétricos. De ellos, 7 pacientes (3,6%) fueron diagnosticados como probable maculopatía y 10 (5,15%) como maculopatía

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

establecida. De estos 10 pacientes, 6 presentaban alguna hipopigmentación sectorial del área macular y 4 un anillo completo de hipopigmentación perimacular. **Figura 25.**

Figura 25. Mapa de colores de dos microperimetrías correspondientes a dos pacientes diagnosticados como maculopatía establecida (izquierda) y maculopatía probable (derecha). Nótese en esta figura la estabilidad de fijación y la buena sensibilidad central en ambos casos. En la imagen de la izquierda se observa una pérdida muy severa de la sensibilidad pericentral con un escotoma absoluto. En la imagen de la derecha aparece un escotoma pericentral nasal.



La estabilidad de fijación y la MAVC fueron buenas en 9 de los 10 pacientes diagnosticados de maculopatía establecida 20/30 (escala de Snellen). El paciente restante presentó una maculopatía en ojo de buey establecida con compromiso foveal, fijación inestable y MAVC es de 20/63 en escala de Snellen. Los 10 pacientes diagnosticados como maculopatía establecida son mujeres con una talla menor a 163 cm.

Sólo 3 pacientes presentaron depósitos corneales en bigotes de gato. Los 3 habían sido tratados con CQ; uno de ellos no presentó ningún signo de sospecha de toxicidad

macular, otro fue diagnosticado de maculopatía establecida (con una dosis acumulada de 548g de CQ) y el tercero fue diagnosticado de maculopatía probable (con una dosis acumulada de 274g). En estos dos últimos pacientes los depósitos corneales desaparecieron unas semanas después de abandonar el tratamiento. En la **tabla 8** se resumen las características de los pacientes diagnosticados de toxicidad macular.

Tabla 8. Resumen de características de los pacientes diagnosticados de maculopatía probable o establecida. HCQ, hidroxiclороquina; CQ, cloroquina; CQ-HCQ, pacientes que fueron tratados con cloroquina y posteriormente con hidroxiclороquina.

	HCQ	CQ	CQ → HCQ	Global
n	2	10	5	17
Maculopatía probable	1	4	2	7
Maculopatía establecida	1	6	3	10
Edad Media ± DE (y)	41.00 ± 9.89	57.00 ± 11.56	60.60 ± 20.21	56.17 ± 14.78
Dosis acumulada de HCQ. Media ± DE. (g)	200.5 ± 180.31	0	251.8 ± 308.24	207.50 ± 257.88
Dosis acumulada de CQ. Media ± DE. (g)	0	648.10 ± 252.13	689.40 ± 763.23	661.87 ± 455.75
Sobredosis. n (%)	1 (50.00)	8 (80.00)	2 (40.00)	11 (64.70)
Depósitos corneales. n (%)	0	2 (20)	0	2 (11.76)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la intensidad umbral (IUM) media y el índice de integridad macular (IM) correspondientes entre el ojo derecho e izquierdo de cada paciente, por ello decidimos utilizar la media de los valores entre ambos ojos de cada paciente.

En este trabajo encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la intensidad umbral media (IUM) de los casos y los controles (p-valor 0.009). **Tabla 9.** Sin

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

embargo, el índice de integridad macular (IM), fue mayor en los controles (p-valor 0). Este resultado es paradójico, puesto que una cifra mayor, supone una mayor probabilidad de hallazgos anormales. Para intentar explicar si esto se podría deber a una fijación más inestable en los controles analizamos este índice, no encontrando diferencias significativas en cuanto a la media de la estabilidad de la fijación macular (EFp1 y EFp2) entre casos y controles (p- valor 0.08 y 0.4 respectivamente). Si estratificamos por edades, vemos que en los sujetos de 60 años o menos, la IM es mayor en los controles. En los individuos de 61 años o más, la IM es mayor (más patológica) en los pacientes que están tomando antimaláricos frente a los que no los toman (p –valor < 0.0001) **Tabla 10.**

Tabla 9. Diferencias de la estabilidad de fijación (EF), intensidad umbral media (IUM) e integridad macular(IM) entre los casos y los controles. IUM, intensidad umbral media; DE desviaciones estándar; EF, estabilidad de fijación

	Global	Casos	Controles	<i>p</i>
IUM ± DE	26.83 ± 2.27	26.52 ± 2.64	27.12 ± 1.81	0.0092
IM media ± DE	43.56 ± 34.02	32.72 ± 34.33	54.07 ± 30.29	0
EFp1 ± DE	90.83 ± 11.57	89.9 ± 12.58	91.83 ± 10.42	0.0827
EFp2 ± DE	97.18 ± 5.82	96.93 ± 5.98	97.42 ± 5.67	0.4062

Tabla 10. Diferencias entre los valores medios de integridad macular (IM) y estabilidad de la fijación (EFp1) entre los casos y los controles por grupos de edad. IM, integridad macular; EF, estabilidad de fijación

	<40	40-60	>60	<i>p</i>
IM ± DE				
- casos	5.45 ± 9.57	21.75 ± 23.26	73.6 ± 23.61	<0.0001
- controles	26.38 ± 26.31	50.8 ± 26.12	74. ± 23.11	<0.0001
- <i>p</i>	<0.0001	<0.0001	0.7842	
EFp1, % ± DE				
- casos	93.68 ± 6.74	90.87 ± 9.68	84.66 ± 17.83	0.0003
- controles	92.66 ± 12.01	92.45 ± 8.53	90.42 ± 11.92	0.4148
- <i>p</i>	0.6406	0.2521	0.0402	

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la función renal o hepática. Los niveles de transaminasas, bilirrubina y creatinina no han mostrado relación con la toxicidad macular en nuestro grupo de pacientes.

Se realizó un análisis de varianza y un Tukey test para establecer si existían diferencias entre los pacientes que tomaban CQ, HCQ o ambos. Tal y como se muestra en la **tabla 11**, existen diferencias significativas en la sensibilidad macular (IUM e IM) entre los pacientes que tomaron CQ y los que tomaron HCQ (p-valor 0.001 y 0.004 respectivamente)). Sin embargo no hay diferencias entre los pacientes que habían sido tratados sucesivamente con ambos fármacos, respecto a los que fueron tratados únicamente con uno de ellos.

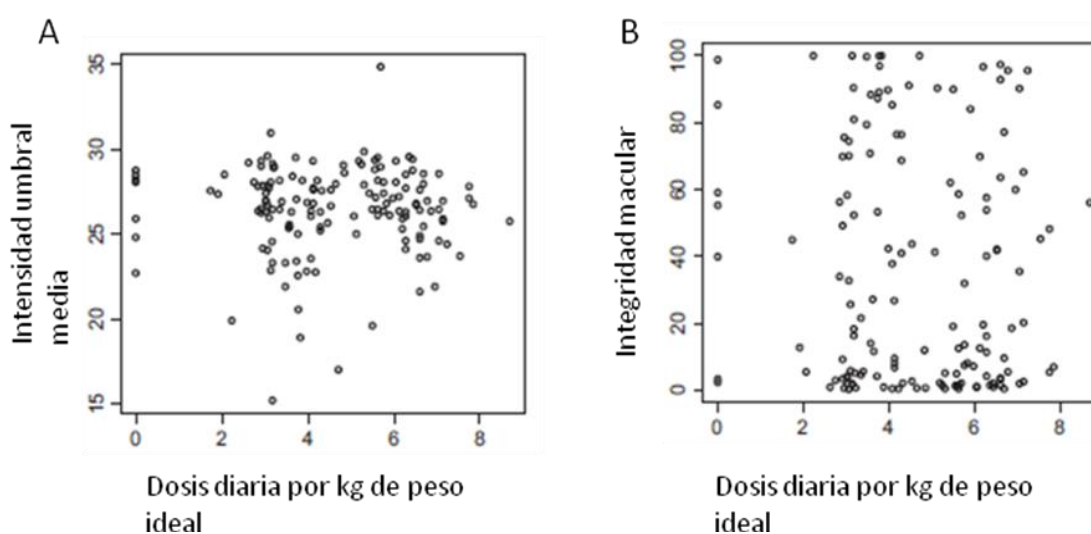
Tabla 11. Diferencias entre la IUM y la IM según el fármaco. IUM, intensidad umbral media; DE, desviaciones estándar; IM, integridad macular

	HCQ	CQ	CQ → HCQ	<i>p</i>
IUM ± DE	26.90 ± 2.08	24.96 ± 3.61	26. ± 3.06	0.0011
IM ± DE	27.78 ± 31.26	49.97 ± 38.18	36.36 ± 37.56	0.0042

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Como ya sabemos, la CQ y la HCQ no se depositan en el tejido graso, por lo que hemos calculado la dosis diaria en función del peso ideal y la hemos relacionado con los índices de sensibilidad macular IUM e IM. **Figura 26.**

Figura 26. Intensidad umbral media (A) e Integridad macular (B) por kg de peso ideal (A)



Sin embargo, si establecemos un punto de corte por debajo y por encima de los valores clásicos de dosis diarias máximas que encontramos en la literatura (3 mg/kg/día para la CQ y 6,5 mg/kg/día de HCQ), sí que encontramos diferencias significativas en la sensibilidad macular en aquellos pacientes sobredosificados con CQ pero no en aquellos sobredosificados con HCQ.

También analizamos cómo influye la edad en nuestro grupo de pacientes. Se consideraron tres grupos de edad: menores de 40 años, entre 41 y 60 años y mayores de 61 años. En nuestra muestra, los pacientes mayores de 61 años que recibieron tratamiento con CQ o con HCQ presentaron peores resultados en la microperimetría.

De hecho, cuando evaluamos conjuntamente la edad, los meses de tratamiento y la dosis diaria por peso ideal, la variable que de manera más importante influye en el daño macular de nuestros pacientes es la edad (ajustado por regresión lineal $R^2=0.6628$).

Por último, también tuvimos en cuenta la dosis acumulada de fármacos antipalúdicos. De nuevo encontramos que los índices maculares de IUM e IM eran peores en aquellos pacientes que presentaban unas dosis acumuladas más elevadas. Este hecho fue más importante para los pacientes tratados con CQ que para los pacientes tratados con HCQ.

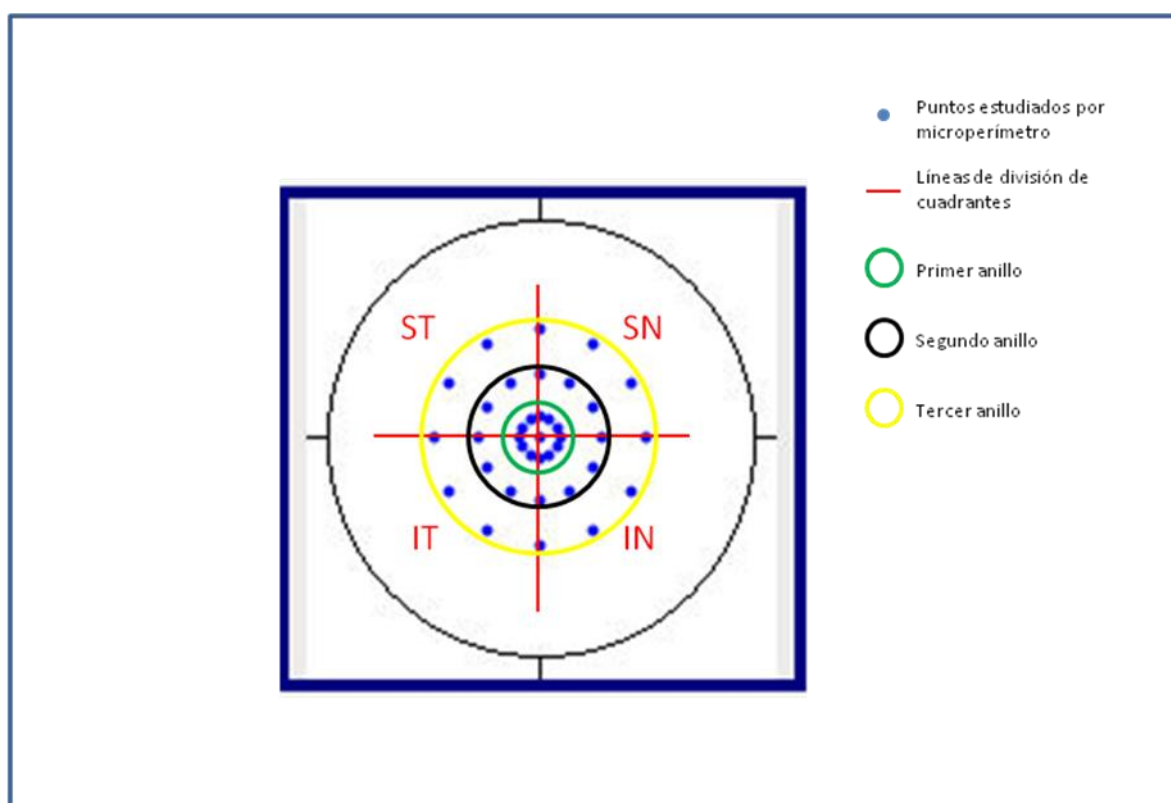
Al considerar un modelo que incluyese las dosis acumuladas, la edad y la talla como covariables explicativas, encontramos que la edad, la talla, y la dosis acumulada de CQ afectan de forma independiente al IUM (ajustado por regresión lineal $R^2 = 0,3187$). La edad y la dosis acumulada de CQ también estaban relacionadas con la IM (ajustado de regresión lineal $R^2 = 0,6353$).

Una parte interesante del trabajo ha sido el estudio de localización anatómica del escotoma según los resultados obtenidos en la microperimetría.

La distribución de las localizaciones la hemos realizado de dos maneras, dividiendo el área en cuatro cuadrantes y también en una distribución por anillos existiendo un punto central y 3 anillos yuxtafoveales. Esta distribución por anillos corresponde al patrón del test empleado en el microperímetro. **Figura 27.**

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Figura 27. Distribución por cuadrantes y por anillos en el análisis de escotomas en la microperimetría. Nótese una distribución en cuadrante inferotemporal (IT), inferonasal (IN), superotemporal (ST) y superonasal (SN) además de tres anillos periféricos.



Analizando la distribución por cuadrantes, inferotemporal (IT), inferonasal (IN), superotemporal (ST) y superonasal (SN), encontramos que de los 6 los pacientes maculopatía probable, 4 pacientes presentan escotoma en ambos ojos y 2 pacientes lo presentan en al menos 1 ojo.

Para los 12 pacientes con diagnóstico de maculopatía, 11 presentan escotoma en ambos ojos y 1 paciente lo presenta sólo en un ojo. Observamos además que el cuadrante SN no está afectado en ningún paciente. Un resultado interesante es que la afectación más frecuente en los pacientes con sospecha de maculopatía es en el cuadrante IT y que en los pacientes con maculopatía establecida, el hallazgo más frecuente es la afectación de más de un cuadrante, sobretodo los inferiores. **Tablas 12 y 13.**

Tabla 12. Distribución de pacientes según la localización del escotoma por cuadrantes en sospecha de maculopatía. IT, inferotemporal; IN , inferonasal; SN, superonasal; ST, superotemporal

Sospechosos de maculopatía.		Loc.escotomaOI					
		Sin escotoma	Escotoma IT	Escotoma IN	Escotoma SN	Escotoma ST	Más de un cuadrante afectado
Loc.escotoma ojo derecho	Sin escotoma	-	1	-	-	-	-
	Escotoma IT	1	1	1	-	1	-
	Más de un cuadrante	-	-	-	-	-	1

Tabla 13. Distribución de pacientes según la localización del escotoma por cuadrantes en maculopatía establecida. IT, inferotemporal; IN , inferonasal; SN, superonasal; ST, superotemporal

Maculopatía establecida		Loc.escotomaOI					
		Sin escotoma	Escotoma IT	Escotoma IN	Escotoma SN	Escotoma ST	Más de un cuadrante
Loc.escotoma ojo derecho	Sin escotoma	-	-	-	-	-	-
	Escotoma IT	1	2	1	-	-	-
	Escotoma IN	-	-	1	-	-	-
	Escotoma SN	-	-	1	-	-	-
	Escotoma ST	-	-	-	-	-	-
	Más de un cuadrante	-	1	1	-	-	4

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

En cuanto a la distribución por anillos, encontramos que el punto central y el primer anillo yuxtafoveal no se afectan ni en los pacientes con microperimetría sospechosa, ni en los que la tienen claramente patológica. El segundo anillo está afectado en los dos ojos de 1 paciente con microperimetría sospechosa y en 3 pacientes con microperimetría claramente afectada. Además está afectado también en un solo ojo en uno de los pacientes con microperimetría levemente afectada.

El tercer anillo sólo se afecta en pacientes con microperimetría claramente afectada y en ambos ojos. **Tablas 14, 15 y 16.**

Tabla 14. Distribución de los pacientes según la afectación por anillos en maculopatía probable

		Anillo afecto ojo izquierdo				
		ninguno	Anillo 1	Anillo 2	Anillo 3	Más de un anillo
Anillo afecto ojo derecho	ninguno	-	-	1	-	-
	Anillo 1	-	-	-	-	-
	Anillo 2	1	-	1	-	1
	Anillo 3	-	-	-	1	-
	Más de un anillo	-	-	-	-	1

Tabla 15. Distribución de los pacientes según la afectación por anillos en maculopatía establecida.

		Anillo afecto ojo izquierdo				
		ninguno	Anillo 1	Anillo 2	Anillo 3	Más de un anillo
Anillo afecto ojo derecho	ninguno	-	-	-	-	-
	Anillo 1	-	-	-	-	-
	Anillo 2	1	-	3	-	1
	Anillo 3	-	-	-	1	-
	Más de un anillo	-	-	-	2	4

Tabla 16. Distribución de los anillos afectados.

Anillo afecto	Nº ojos de pacientes con maculopatía probable	Nº ojos de pacientes con maculopatía establecida
ninguno	2	1
Anillo 1	0	0
Anillo 2	5	8
Anillo 3	2	4
Más de un anillo	3	11

5.2 Resultados fase II. Estudio con OCT

Para la segunda fase del estudio se incluyeron todos los casos que superaban la mitad de la dosis tóxica para alguno de los dos fármacos. Contamos entonces con 111 pacientes, de los cuales 57 la habían superado para la HCQ (500 mg) y 54 para la CQ (230 mg).

De éstos, sólo 59 (51,3%) acudieron a realizarse una Tomografía de Coherencia Óptica macular (OCT) (SD-Cirrus OCT). El test realizado con OCT fue un cubo macular 512x512 para cada ojo con un análisis del espesor medio macular y un análisis 5D EDI.

De los 59 pacientes estudiados en la segunda fase, 41 (69%) tuvieron una microperimetría normal, 6 (10,17%) levemente patológica y 12 (20,34%) claramente patológica. **Tabla 17.**

Tabla 17. Distribución de resultados de maculopatía diagnosticada por microperimetría en los pacientes que suman la mitad o más de la dosis acumulada tóxica.

Sanos	Maculopatía probable	Maculopatía establecida
41(69.49%)	6 (10.17%)	12(20.34%)

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

La edad media de los pacientes con diagnóstico definitivo de maculopatía mediante microperimetría es significativamente mayor frente a los claramente sanos. (p-valor <0.001). **Tabla 18.**

Tabla 18. Distribución por edad de los pacientes con maculopatía diagnosticada por microperimetría en aquellos que suman la mitad o más de la dosis acumulada tóxica.

	Sanos	Maculopatía probable	Maculopatía establecida
Edad	51.75 ± 13.39	51.33 ± 17.78	58.75 ± 13.20

Vamos a estudiar a continuación cuántos de estos pacientes tienen una OCT patológica. Consideramos que una OCT es patológica si el paciente presenta uno o más de los signos descritos anteriormente en el capítulo 2.8.2: la alteración de la línea EC, la presencia del signo del platillo volante (PV) y la presencia del sink-hole (SH).

Encontramos que de los 6 pacientes con microperimetría con resultado de maculopatía probable, 3 presentaban un aspecto de la línea EC normal para ambos ojos, 3 la presentaban alterada en un solo ojo en un grado incipiente y ninguno presentó un defecto de continuidad claro.

De los 12 pacientes con una microperimetría claramente patológica, 3 tenían una línea EC normal, 2 presentaron un aspecto apolillado en ambos ojos, 1 presentaba un estado apolillado en un ojo y un estado de disrupción clara en el otro y 6 tenían una alteración de la continuidad de la línea EC clara en ambos ojos.

Comparando los resultados de OCT y microperimetría mediante la valoración de la EC y el valor umbral medio respectivamente, encontramos que aquellos pacientes con

afectación de EC son también los que obtienen valores umbrales medios menores con diferencias estadísticamente significativas. No existen las mismas diferencias entre los pacientes sanos y dudosos ni entre los dudosos y los patológicos. (p-valor < 0.001)

Tabla 19.

Tabla 19. Comparación entre la afectación de la línea EC y el valor umbral medio. IUM, intensidad umbral media

	EC		
	normal	dudosa	alterada
IUM (media ±DE)	26.63±10.13	22.04±8.64	15.67± 11.23
p-valor ANOVA	<0.001		

En cuanto al signo del platillo volante, de los 9 pacientes con diagnóstico precoz de maculopatía por una microperimetría levemente afectada, ninguno presentó el signo del platillo volante, y de los 12 con microperimetría claramente afectada, 2 presentaron el signos del platillo volante en al menos un ojo y 4 en ambos ojos.

En la comparativa de este signo de la OCT con el IUM por microperimetría, obtenemos que dicho índice sea significativamente menor en aquellos pacientes que presentan el signo del platillo volante. (p-valor=0.006) **Tabla 20.**

Tabla 20. Comparación entre la presencia de signos del platillo volante y el valor umbral medio.

IUM, intensidad umbral media

	Platillo volante	
	ausente	presente
IUM (media ±sd)	25.56±10.44	15.52± 10.64
p-valor test t comparación medias	0.0066	

Con el signo del valle obtenemos casi los mismos resultados que con el platillo volante. De los 6 pacientes con microperimetría levemente afectada, ninguno presentó

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

el signo del valle. Y de los 12 con microperimetría claramente patológica, 1 paciente presentó el signo en un ojo y 4 en ambos ojos.

Comparando la presencia de signo del valle por OCT y el valor umbral medio por microperimetría, obtenemos de nuevo que la sensibilidad macular es significativamente menor en los pacientes que tienen con signo del valle en el OCT frente a aquellos que no lo presentan (*p*-valor <0.02) **Tabla 21.**

Tabla 21. Comparación entre la presencia de signos del valle y el valor umbral medio.

IUM, intensidad umbral media

	Signo del valle		
	ausente	dudoso	presente
IUM (media ±DE)	25.54±10.45	22.10	14.92± 11.22
p-valor test t comparación medias	0.0243		

Otro dato interesante que obtenemos de nuestro estudio es la comparación del grosor macular medio entre los pacientes sanos, los que tienen maculopatía probable y los que tienen una maculopatía establecida. Y encontramos que el grosor macular medio de los pacientes con maculopatía establecida es significativamente menor que en los demás. (*p*-valor < 0.001) **Tabla 22.**

Tabla 22. Grosor macular medio.

	Grosor macular medio ±DE
Sanos	279.18±13.61
Sospechosos	276.83±9.30
Maculopatía	255.00±25.47
p-valor:	<0.001

6 DISCUSIÓN.

6.1 Discusión fase I. Estudio con microperimetría

La incidencia de la maculopatía por antipalúdicos tiene gran variabilidad entre series. Probablemente el número de pacientes incluido en cada serie favorece estas diferencias ya que los trabajos que tratan patologías con baja incidencia se ven muy afectados por el tamaño muestral.

El hecho de que la toxicidad macular por antipalúdicos sea irreversible, asociado al difícil diagnóstico de la entidad, hace necesario encontrar el mejor método de cribado para una detección lo más precoz posible.

El hallazgo funduscópico de un anillo de hipopigmentación perimacular ha demostrado ser un signo tardío de la enfermedad. Además de ser de difícil diagnóstico porque puede coexistir con otras patologías y porque depende de la valoración subjetiva por parte del profesional. Por tanto, no puede ser tenido en cuenta en un protocolo de detección precoz. La funduscopia debe realizarse a todos los pacientes examinados con el objetivo de descartar otras retinopatías, pero no para el diagnóstico que nos ocupa^{29,37}.

En nuestra muestra hemos obtenido una incidencia de maculopatía del 8,76% siendo diagnosticados un 3,6% de los pacientes de una maculopatía probable y un 5,15% de una maculopatía establecida. La incidencia global que hemos encontrado es más elevada de la que hablan otros autores en sus revisiones y trabajos de como Marmor, Yam, Mavrikakis o Wolfe. Sin embargo, la incidencia aislada de maculopatía

establecida no difiere tanto^{27,28,33,34,37}. Probablemente la microperimetría, al hacer un mapeo exhaustivo de la sensibilidad retiniana perimacular, consigue diagnosticar a un mayor número de pacientes por lo que parece ser un método más sensible en detectar casos precoces de toxicidad. Si bien es cierto que las tasas de incidencia de los estudios más recientes también han aumentado debido a los nuevos instrumentos de diagnóstico con los que contamos como el ERGmf o el OCT-SD frente a los datos los primeros estudios de incidencia de toxicidad en los que se empleaban métodos menos sofisticados como el test de Ishihara, la rejilla de AMSLER o la retinoscopia^{35,55}.

El hallazgo clínico de depósitos corneales se ha relacionado con dosis acumuladas elevadas de CQ e HCQ²². Nosotros encontramos a 3 pacientes con depósitos corneales de los cuales 2 presentaban maculopatía⁶⁷.

En nuestro estudio hemos comparado los diferentes índices del microperímetro entre los grupos de pacientes que tomaban CQ, HCQ, ambos fármacos o ninguno. Hemos encontrado que las sensibilidades dadas por la intensidad umbral media en los puntos retinianos cercanos a la fóvea, son significativamente menores en los casos que en los controles. Esto significa que los pacientes tratados con estos fármacos pueden presentar una hiposensibilidad macular que no aparece en los controles. Todos estos pacientes salvo uno, presentaban una MAVC conservada. Todos estos hallazgos confirman que la pérdida de visión paracentral y los cambios pigmentarios maculares son signos tardíos y por lo tanto no deben ser tenidos en cuenta para un diagnóstico precoz²⁹.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

El otro índice que estudiamos, la integridad macular (IM), muestra un resultado paradójico, ya que para individuos menores de 60 años es significativamente más elevado, es decir, más patológico, en los controles que en los casos. **Tablas 9 y 10.** Con el fin de encontrar una explicación a este resultado, analicemos las características de estos dos grupos de individuos: en el grupo de casos, a todos los pacientes se les había realizado previamente al menos una perimetría macular convencional, ya que todos estaban incluidos en el programa de cribado de la toxicidad macular por antipalúdicos de nuestro Hospital. Por el contrario, los individuos del grupo control eran sujetos sin ninguna enfermedad ocular, a los que nunca se les había realizado una campimetría. Es posible por tanto, que el efecto aprendizaje explique en parte el motivo por el cual la IM está más alterada en los controles que en los casos. La reproductibilidad test-retest de la microperimetría funduscópica ha sido estudiada por Chen et al. ⁷⁸.

El valor de la integridad macular se calcula basándose en un modelo multivariante de redes neuronales que incluye la edad, la AT, una medida de los puntos en los que la intensidad umbral fue menor de 25 db, y el valor de la intensidad umbral de todos los puntos estudiados. La IM resultante es un valor numérico que refleja la probabilidad de que las respuestas de nuestro paciente sean normales respecto a los valores de una base normativa ajustada por edad. La red neuronal “aprende” o “se entrena” previamente con los valores de la base normativa, que se elabora a partir de controles sanos e individuos afectados de degeneración macular senil. Los individuos de nuestra muestra, tanto los casos como los controles, tienen una AT más baja que los valores obtenidos en la red neuronal del microperímetro MAIA. A

diferencia de otros clasificadores utilizados en Estadística, como el clásico análisis discriminante lineal, las redes neuronales son cajas negras, es decir, no podemos saber qué variables son más discriminativas. Además, hay que ser cauteloso a la hora de interpretar los resultados que proporcionan, ya que el entrenamiento puede producir overlearning (o exceso de aprendizaje). Es decir, funcionar muy bien con la muestra con la que se entrena, pero producir una mala generalización cuando se utilizan muestras diferentes. Nosotros además procedimos a revisar las microperimetrías de los controles jóvenes con IM alta, y observamos que tenían unos pocos puntos con umbral menor de 25 db, lo cual producía una IM alterada con AT normal. Además, en estos individuos existía una diferencia en la IM de ambos ojos que no se producía en los pacientes. Serían necesarios estudios prospectivos más amplios para evaluar si el índice de IM es válido para muestras de pacientes afectados de maculopatías diferentes a la degeneración macular senil^{67,79}.

No obstante, tras revisar las microperimetrías de nuestros pacientes sanos con valores discordantes de IM, existían algunos puntos aislados con IUM bajas, aunque la IUM global fuera normal. Además esto sucedía en sólo uno de los ojos, lo cual no es habitual entre los casos. Esta revisión nos ayuda a creer que el efecto aprendizaje en estos pacientes sanos es importante. A todos los casos se les había realizado al menos una campimetría convencional previamente ya que al ser pacientes en tratamiento con antipalúdicos, estaban incluidos en un protocolo habitual en nuestras consultas. Por el contrario, los controles son pacientes sanos, por lo que nunca habían realizado previamente una prueba similar. Chen ya hablaba de un efecto similar a este en sus trabajos.⁷⁸ Por otro lado habría que plantear si sería interesante desarrollar otros

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

estudios para validar el dato de IM como un índice a tener en cuenta en patologías diferentes a la DMAE.

Por otra parte, algunos pacientes de los diagnosticados precozmente de maculopatía por obtener una microperimetría levemente alterada, han obtenido una segunda microperimetría en la que no podemos localizar ningún escotoma. Nos preguntamos si se trata del mismo efecto aprendizaje del que hablábamos en las diferencias entre casos y controles menores de 60 años o si podríamos estar ante la circunstancia de que al retirar el fármaco en estadios muy precoces (afectación leve en microperimetría pero con el resto de pruebas normales) pudiera la maculopatía tener cierto grado de reversibilidad como sugiere también algún autor.⁸⁰ Para hacer esta afirmación necesitaríamos de estudios más amplios a más largo plazo y con muestras mucho mayores. Pensamos que el efecto aprendizaje en esta segunda circunstancia tiene menos importancia en el resultado de la prueba, ya que a todos los pacientes a los que se les ha realizado una microperimetría se les había realizado previamente una o más campimetrías convencionales, las cuales tienen una sistemática muy similar. Somos conscientes de que esta hipótesis supone asumir la capacidad de la microperimetría como test de diagnóstico precoz.

En la primera fase de nuestro trabajo hemos obtenido que tanto la edad media de las pacientes como la dosis acumulada han sido mayores en el grupo que toma CQ que en el que toma HCQ. Esto se explica probablemente por el retraso en el uso de la HCQ, comercializada en España desde el año 2002, que aún se pospuso unos años debido a que la presentación farmacéutica inicial dio algunos problemas de intolerancia²¹.

En nuestra muestra también encontramos que la toxicidad macular es más frecuente en aquellos pacientes que toman CQ que en los que toman HCQ. Aunque la mayor toxicidad de la CQ frente a la HCQ es un dato bien avalado por otros autores³⁹, nosotros pensamos que en nuestra muestra es debido por una parte a las mayores dosis acumuladas de CQ por el retraso en el uso de la HCQ en nuestro país y por otra, a la mayor facilidad de sobredosificar diariamente a las pacientes que toman CQ que a las que toman HCQ. La presentación farmacéutica de CQ con 250mg por comprimido frente a los 200 mg por comprimido de la HCQ hace que sea mucho más habitual prescribir más dosis diaria de la recomendada con la CQ⁴². Esto acrecentado por la realidad de que no siempre se hace la prescripción ajustando la dosis por peso y mucho menos por peso ideal. De hecho, en nuestra muestra, el 80 % de las pacientes diagnosticadas de toxicidad, están sobredosificadas con CQ y además, todas ellas tienen una estatura inferior a 160 cm, lo que favorece la sobredosis al no ajustar por peso ideal como así coinciden otros autores^{36,39,42}. Además recordemos que la dosis diaria máxima de CQ es de 3 mg por kg de peso ideal y de 6,5 mg por kg de peso ideal para la HCQ. Remitimos al lector a la Tabla 2 de este mismo documento donde queda bien reflejada la mayor facilidad para sobredosificar con CQ.

La edad mayor a 60 años ha resultado ser la variable independiente más importante tanto para la CQ como para la HCQ, coincidiendo con otros autores aunque no hay grandes estudios que valoren la edad como factor de riesgo aislado⁴⁵. Para la CQ, la altura y la dosis acumulada también han confirmado contribuir de forma independiente a la toxicidad.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Obtenemos como dato llamativo a 2 pacientes que presentan maculopatía en un solo ojo con un escotoma detectado por microperimetría. **Figuras 28 y 29.** Clásicamente se ha dicho que el diagnóstico de maculopatía sólo puede hacerse si la afectación es bilateral. No será posible el seguimiento a largo plazo de estos dos pacientes para confirmar su evolución hacia la maculopatía bilateral ya que los escotomas encontrados obligan a interrumpir la medicación.

Figura 28. Obsérvense los puntos levemente alterados en ojo derecho en cuadrantes inferiores con ojo izquierdo sano.

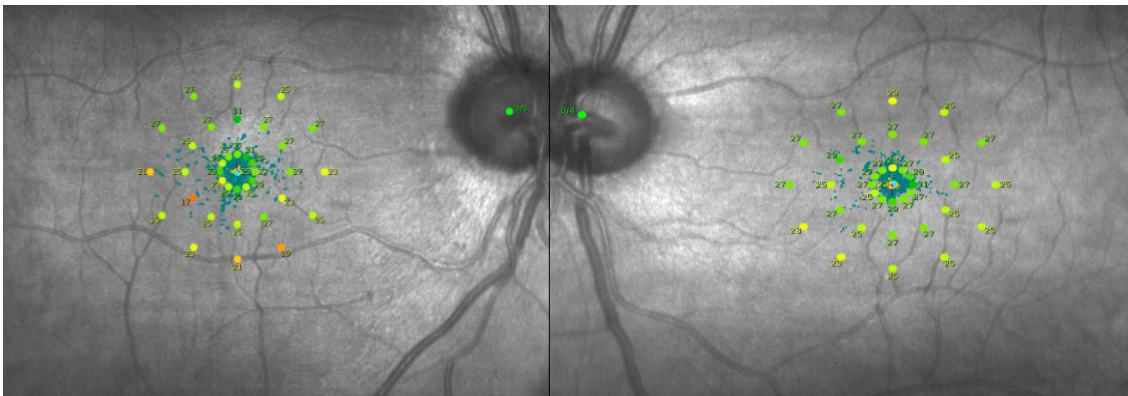
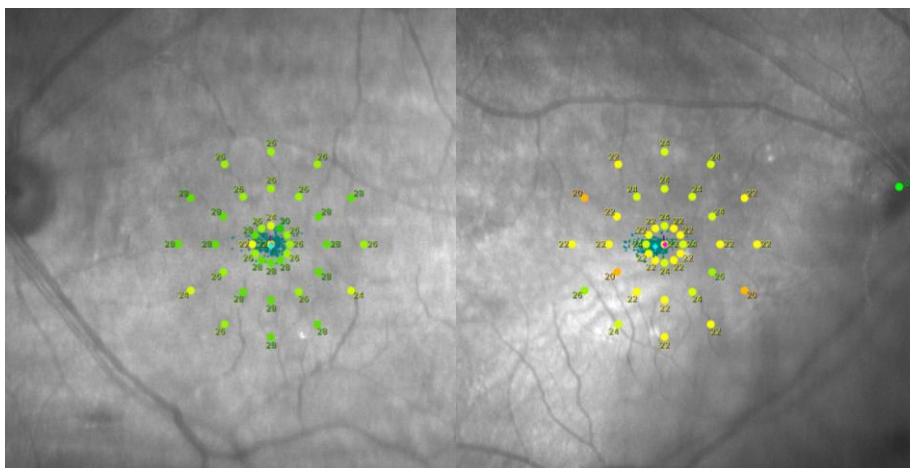


Figura 29. Obsérvense los puntos levemente alterados en ojo izquierdo siendo el ojo derecho sano.



Analizando la distribución por cuadrantes, inferotemporal (IT), inferonasal (IN), superotemporal (ST) y superonasal (SN), encontramos que de los 6 pacientes con maculopatía probable, 4 pacientes presentan escotoma en ambos ojos y 2 pacientes lo presentan en al menos 1 ojo.

Para los 12 pacientes con diagnóstico de maculopatía establecida, 11 presentan escotoma en ambos ojos y 1 paciente lo presenta sólo en un ojo. Observamos además que el cuadrante SN no está afectado en ningún paciente. Un resultado interesante es que la afectación más frecuente en los pacientes con maculopatía probable es en el cuadrante IT y que en los pacientes con maculopatía establecida, el hallazgo más frecuente es la afectación de más de un cuadrante, sobretodo los inferiores. Podemos considerar entonces que la toxicidad macular comienza por el cuadrante IT. Además, este hallazgo apoya la idea de que la microperimetría detecta la afectación de un modo precoz, máxime si encontramos escotomas en el cuadrante inferotemporal. Este dato coincide con lo descrito por Marmor en la última revisión de la AAO³⁷.

Estudiando una distribución por anillos, confirmamos que la fóvea está respetada: no se afecta el punto central ni el primer anillo yuxtafoveal y la fijación es estable incluso en casos avanzados. Además sugieren una afectación centrífuga del área macular por lo que sería un hallazgo precoz la alteración del segundo anillo diagnosticada por microperimetría.

Y por último en esta fase también hemos realizado una comparación del diagnóstico de maculopatía probable o establecida realizado por microperimetría y por campimetría convencional. De un total de 73 ojos analizados, obtenemos diagnósticos

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

coincidentes en 60 ojos sanos y 7 ojos patológicos (77,0.1% de diagnósticos coincidentes) y un diagnóstico no coincidente en 13 ojos (14,94% de discrepancias) siendo la mayor discordancia 6 pacientes diagnosticados como sanos por la campimetría convencional y sin embargo como sospechosos por la microperimetría. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, quizá con una muestra mayor podríamos comprobar cómo la microperimetría resulta más sensible a la hora de detectar casos sospechosos. Asimismo sería interesante plantear un estudio en el que los pacientes sospechosos por microperimetría y sanos por campimetría convencional, se siguieran a largo plazo y observar si efectivamente desarrollan una maculopatía o si se trataba de un falso positivo por parte de la microperimetría. **Tabla 23.**

Tabla 23. Comparación de las coincidencias de diagnóstico por microperimetría y por campimetría convencional. CV, campo visual por campimetría convencional

		Microperimetría		
		Thershold por encima de 25 (Sanos)	Thershold entre 23 y 25 (Dudosos)	Thershold por debajo de 23 (Patológicos)
Campimetría convencional	CV sano	60	6	8
	CV patológico	5	1	7

Para establecer si realmente la microperimetría es capaz de detectar la patología de forma más precoz que la campimetría convencional, necesitaríamos realizar estudios con muestras más amplias en los que se siguiera a largo plazo a aquellos pacientes que la microperimetría haya detectado como sospechosos pero que tanto el campo visual como la OCT los hayan clasificado como sanos. Si esto evolucionase hacia el desarrollo claro de la enfermedad, estaríamos ante la confirmación de que la microperimetría resulta el método más sensible y específico para la detección precoz

para maculopatía por antipalúdicos. En caso contrario, habría que asumir que se trataba de un exceso de falsos positivos por parte de la microperimetría. Sin embargo, plantearse no retirar el fármaco a pacientes con sospecha de enfermedad supone una limitación para realizar estos estudios por razones éticas obvias.

Por último añadiremos un comentario acerca de aquellos individuos en tratamiento con antipalúdicos que obtienen microperimetrías levemente alteradas y que después obtuvieron resultados mejores en las segundas. Nos planteamos la hipótesis de si se trata de un efecto aprendizaje o de si en estadios muy precoces (afectación leve en microperimetría pero OCT normal) la retirada del fármaco tuviera cierto grado de reversibilidad ya que como se ha comentado anteriormente, el efecto aprendizaje en los casos es mucho menor que en los controles ya que están acostumbrados realizar campimetrías. . Necesitaríamos realizar estudios más amplios y a más largo plazo para poder confirmar esta hipótesis.

6.2 Discusión fase II. Estudio con OCT

Dado que los hallazgos anatómicos en el fondo de ojo son tardíos, numerosos autores han estudiado otras técnicas de cribado en la búsqueda de algún método diagnóstico que detecte la toxicidad de forma más precoz. El ERG, la AF y la OCT han sido estudiados para este fin con diferentes resultados⁵⁵. El ERGmf detecta hasta un 28% de los casos de toxicidad⁵¹, los falsos negativos de la OCT pueden ser según algunos autores incluso más numerosos que con el ERG. La AF tampoco ha conseguido por el momento mostrar superioridad frente a otros test diagnósticos^{51,77}. De todos estos métodos de diagnósticos, el OCT de dominio espectral es el más estudiado, de hecho, en una reciente revisión de la AAO se recomienda su uso.³⁷

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Debido a la precisión que los nuevos OCT SD para el estudio de las capas de la retina externa a nivel macular, su disponibilidad en la inmensa mayoría de Centros y la rapidez en la obtención de la imagen, hemos querido añadir a nuestro trabajo un estudio con OCT. Estudiamos en esta fase a 59 pacientes de los cuales encontramos un 69% de los pacientes sanos y un 31% con algún signo de patología siendo el 10% con una afectación leve o incipiente y un 20 % con una afectación establecida. Tuvimos importantes pérdidas de seguimiento para la realización de esta segunda fase del estudio (48,8%) Probablemente porque a los pacientes se les reclutó telefónicamente para hacer una tercera visita relacionada con este trabajo. Se trata de pacientes con enfermedades crónicas y dificultades de movilidad, no olvidemos que son pacientes reumáticos. En esta fase seleccionamos únicamente pacientes con dosis acumulada elevada, más años de tratamiento y la tasa de maculopatías es lógicamente mayor. Probablemente además existió un sesgo de seguimiento ya que los pacientes a los que se les había retirado el medicamento por toxicidad medicamentosa están evidentemente preocupados por su maculopatía y acudieron todos a la realización del OCT.

En cuanto a la edad, encontramos de nuevo que la toxicidad es más frecuente en aquellos pacientes cercanos o que superan los 60 años.

En el estudio de la línea EC, vemos que aquellos pacientes que han presentado alteraciones son también los que han presentado peores resultados en microperimetría. Algunos autores como Rodríguez Padilla ya hablaron de la afectación de esta línea de la OCT en pacientes con maculopatía⁷⁴. Nuestros hallazgos confirman

que existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sanos y los que tiene una maculopatía establecida. Sin embargo, las diferencias no son tan evidentes con los pacientes dudosos, tanto para poder clasificarlos como sanos ni como patológicos. **Figuras 30, 31 y 32.**

Figura 30. OCT OD sana con microperimetría sospechosa en OD.

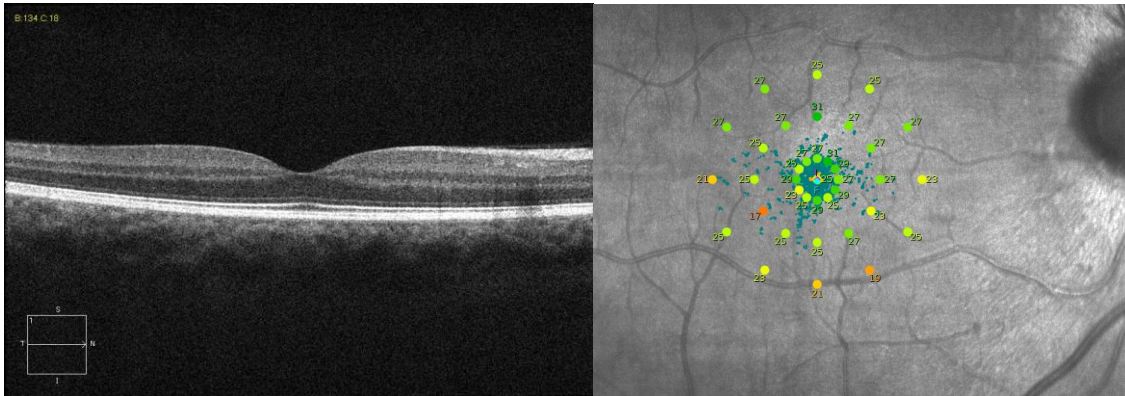
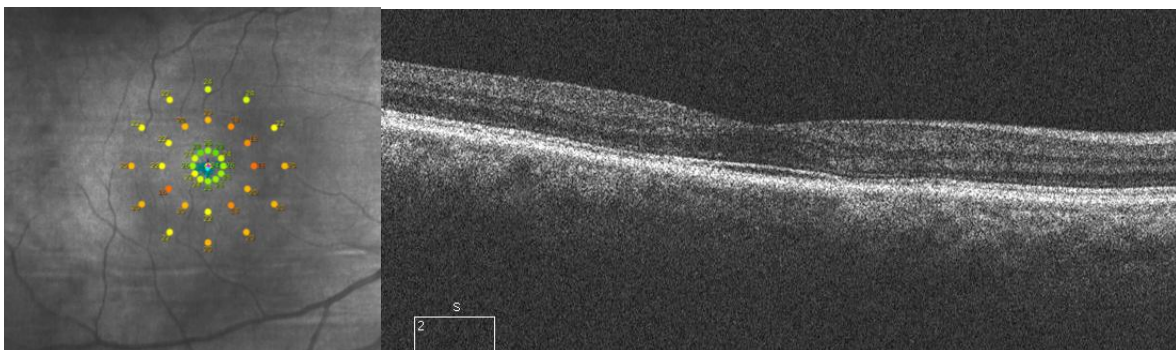
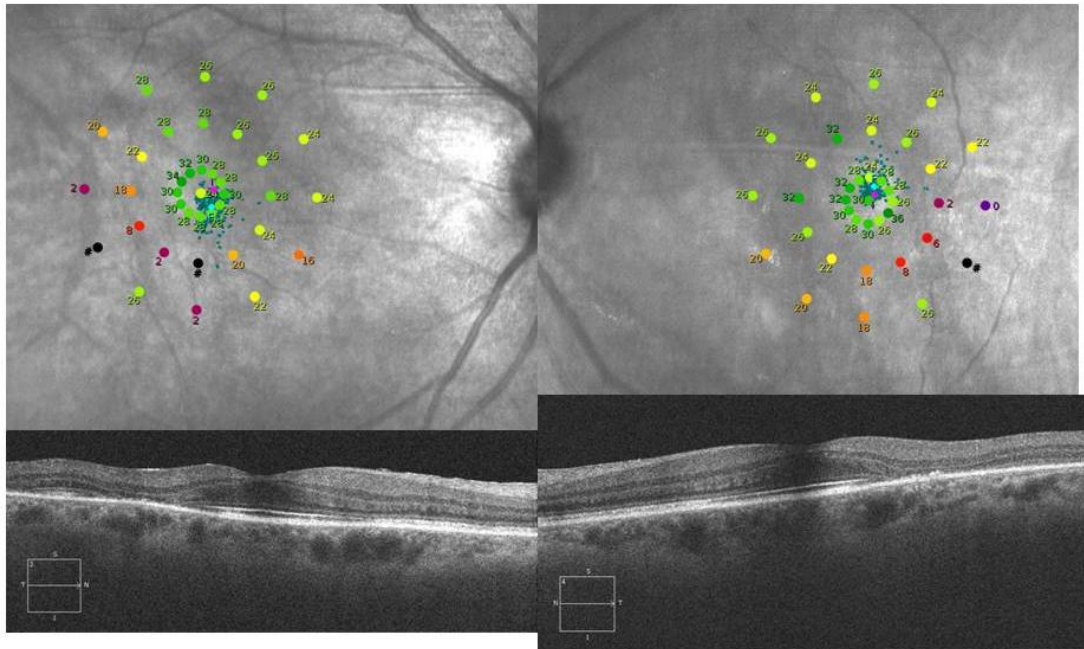


Figura 31. OCT levemente alterada con microperimetría claramente afectada en OD.

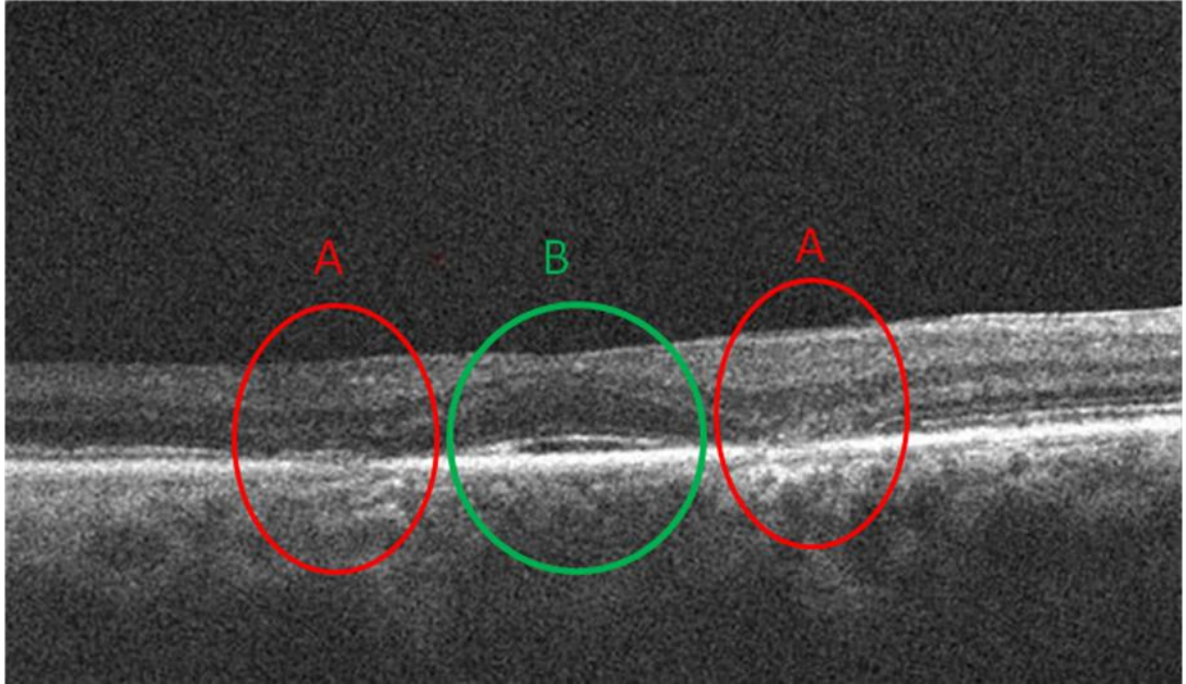


Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Figura 32. OCT y microperimetría claramente afectadas. Obsérvese la correlación espacial entre ambas pruebas.



Asimismo coincidimos con Stepien y Chen en la existencia de un signo del valle y del platillo volante^{76,77}. Por el contrario, creemos que ambos son en realidad el mismo signo pero llamado de otra manera en función de si estamos nombrando el adelgazamiento de las capas externas de la retina paramacular en el caso del signo del valle o si nos estamos fijando en el respeto de todas las capas subfoveales en el caso del platillo volante. Y podemos decir también que es un signo que aparece en maculopatías avanzadas por lo que no valdría para un diagnóstico precoz. No hemos encontrado estos signos en ningún paciente con diagnóstico dudoso de toxicidad, tan sólo en los que ya está establecido y por lo tanto detectables por otros medios. **Figura 33.**

Figura 33. A. Signo del valle. B. Signo del platillo volante.

Otro dato interesante que obtenemos de nuestro estudio es la comparación del grosor macular medio entre los pacientes sanos, los que tienen maculopatía probable y los que tienen una maculopatía establecida. Y encontramos que el grosor macular medio de los pacientes con maculopatía establecida es significativamente menor que en los demás. Por tanto, este hallazgo de OCT sólo detectaría casos avanzados y no permitiría tampoco un diagnóstico precoz, ya que no diferencia a los casos dudosos de los sanos. Posiblemente podría ser útil como método de seguimiento. No hay estudios que hablen específicamente del grosor macular medio como dato a tener en cuenta, si bien es cierto que numerosos autores han hablado del adelgazamiento tanto de capas internas como de capas externas de la retina^{55,56}, aunque en el caso de las capas

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

internas después no haya sido avalado por otros estudios. No así en el adelgazamiento de las capas externas, signo del que ya no se duda de su participación.

Además también confirmamos que el hallazgo fiable más precoz de la OCT es la alteración de la línea EC aunque sabemos que hay pacientes con alteraciones precoces en la microperimetría que obtendrán OCT normales. Por lo que asumimos que la microperimetría podría ser un método más sensible.

Decidimos excluir el estudio de la alteración de la línea de Verhoeff por resultar un dato excesivamente subjetivo de analizar y que podía verse modificado en gran medida en función de la calidad de señal obtenida en la OCT.

Con todo esto, podemos decir que la detección por microperimetría en nuestra muestra es más sensible que la detección por OCT ya que no hay pacientes que presenten alteraciones en la OCT que no las hayan presentado también en la microperimetría.

Marmor en un trabajo de 2014 hizo una comparación entre los hallazgos de OCT y de CV encontrando un 10 % de pacientes que eran diagnosticados de toxicidad por el CV y sin embargo obtenían OCTs sanas. Ya entonces postulaba que el CV era capaz de detectar los casos con mayor precocidad, sin embargo no descartaba la OCT como un buen método diagnóstico ya que existía una coincidencia del 90% entre ambas pruebas⁷⁵. Aunque la OCT ha resultado ser un método eficaz para diagnosticar la maculopatía, si disponemos de otros métodos diagnósticos como la microperimetría, no podemos menospreciar ese 10% de pacientes no detectados mediante OCT.

Tanto la microperimetría como la OCT son pruebas subjetivas, la primera lo es para el paciente y la segunda para la interpretación por parte del médico. Aunque se considera que la subjetividad del paciente es mayor que la del médico, estos resultados demuestran que el valor diagnóstico precoz es mayor en la microperimetría, a pesar de asumir cierta colaboración por parte del paciente.

Hasta hace pocos años, la perimetría convencional, la visualización del fondo de ojo y el control con retinografía, continuaban siendo los test de referencia para detectar la toxicidad⁵⁵. Incluso en la revisión de las recomendaciones de cribado del año 2011, se enfatiza en que el ERG y la AF aumentan los costes económicos sin aumentar la detección de casos ni hacerlo de una forma más precoz^{29,38}. Desde la última revisión de la AAO del año 2016 ya contamos con la recomendación de utilizar el CV y la SD-OCT como pruebas diagnósticas principales.

Por todos los resultados expuestos en este trabajo creemos que la microperimetría ofrece un estudio detallado de la sensibilidad macular y permite una correlación exacta con los hallazgos anatómicos. Creemos además que es un buen método diagnóstico para detectar las alteraciones maculares por esta patología de una forma fiable, detallada y precoz. Sabemos que los defectos funcionales pueden manifestarse antes que los anatómicos. Aunque no podemos obviar que en el día a día las consultas de oftalmología sufren una gran demanda y contamos con tiempos limitados para la evaluación de los pacientes. Además la microperimetría está disponible sólo en unos pocos centros hospitalarios. Es una prueba que resulta costosa de realizar ya que requiere de cierto tiempo y de cierta colaboración por parte del

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

paciente. Es por ello que destacamos también el papel de la OCT en el diagnóstico de la toxicidad macular dada la rapidez de realizar este test y los resultados válidos que hemos obtenido como test diagnóstico. No obstante, la microperimetría puede detectar alteraciones funcionales de una forma más precoz y la OCT puede ser superior en cuanto al estudio de la evolución.

La aparición en el futuro próximo de aparatos con tecnología sofisticada cada vez más precisa, tanto de pruebas de imagen (OCT y FAF o angioOCT) como funcionales (CV convencionales, microperímetros o ERGmf) permitirán a buen seguro detectar los casos de forma precoz antes de que se produzcan lesiones estructurales irreversibles y clínicamente relevantes.

Como última aportación y dado que en España no contamos con unas pautas propias y nos guiamos por las recomendaciones de la AAO, queremos proponer un protocolo de cribado para estos pacientes. Con la salvedad de que mantenemos la recomendación del cálculo de la dosis diaria máxima por kg de peso ideal en casos de sobrepeso y por kg de peso real en los casos de normo o bajopeso.

Nuestra recomendación entonces es la siguiente:

Antes de iniciar el tratamiento:

- Revisión completa por parte del oftalmólogo para conocer el estado basal del paciente y detectar aquellos casos en los que pudieran estar contraindicados los antipalúdicos. Se debe realizar MAVC, biomicroscopía,

PIO y funduscopy. Se añadirá una OCT y al menos una prueba funcional, bien sea CV macular o microperimetría.

Además podríamos considerar recomendar la dosis diaria máxima para cada paciente y preguntar por el uso de tamoxifeno. Para ello recogeremos los datos de peso y altura y obtendremos el IMC del paciente. Recordemos cómo realizar este cálculo ya comentado en el apartado 1.5.5.3.1 de este mismo trabajo. Calcularemos la dosis diaria de HCQ a razón de 6.5 mg por kg de peso real y día para los pacientes con normopeso o bajopeso y de 6.5 mg por kg de peso ideal para los pacientes con sobrepeso. Para la CQ haremos lo propio a razón de 2,5 mg/kg de peso real o ideal según IMC.

Recordemos la fórmula para el cálculo:

$$\text{Peso ideal en kg} = 25 \times \text{talla en metros}^2$$

Para obtener la dosis diaria máxima de HC lo haremos de la siguiente manera.

Dosis diaria máxima de HCQ en mg= Peso ideal o real en kg (el menor de los dos) x 6,5

Y para la de CQ lo haremos con la siguiente fórmula.

Dosis diaria máxima de CQ en mg= Peso ideal o real en kg (el menor de los dos) x 3

Nota: Este paso puede simplificarse si se siguen las últimas recomendaciones de la AAO³⁷. Calcularíamos entonces según el peso real para todos los pacientes a razón de

2,3 mg/kg para la CQ y de 5 mg/kg para la HCQ

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

Una vez iniciado el tratamiento:

- Para menores de 60 años, revisión cada 2 años durante los primeros 10 años de tratamiento con MAVC y OCT y al menos una de las siguientes: CV macular o microperimetría. En pacientes sin factores de riesgo y con dosis diaria igual o menor de 200mg de HCQ, podemos demorar la segunda revisión a los 5 años. Después de 10 años de tratamiento, revisión anual. Además se deberá confirmar que la dosis es adecuada.
- Para mayores de 60 años revisión anual desde el inicio del tratamiento con MAVC, funduscopia y OCT y al menos una de las siguientes: CV macular o microperimetría. Además se deberá confirmar que la dosis es adecuada.

En caso de encontrar alteraciones sospechosas en un solo test:

- Confirmar que el hallazgo es reproducible en una segunda visita no más tarde de 2 meses tras la primera sospecha.
- Ampliar el estudio con las pruebas de detección anatómica y funcional a nuestro alcance (CV, microperimetría, OCT, AF, ERGmf).
- Si se confirma un hallazgo sospechoso en solo un test, observar y reevaluar cada 3-6 meses.
- Si se confirma el hallazgo sospechoso en más de un test, remitir al reumatólogo/dermatólogo para suspender el tratamiento y reevaluar en 3-6 meses.

En caso de encontrar hallazgos sospechosos en más de un test:

- Confirmar que el hallazgo es reproducible en una segunda visita no más tarde de 2 meses tras la primera sospecha.
- Ampliar el estudio con las pruebas de detección anatómica y funcional a nuestro alcance (CV, microperimetría, OCT, AF, ERGmf).
- Si se confirma el hallazgo sospechoso en más de un test, remitir al reumatólogo/dermatólogo para suspender el tratamiento y reevaluar entre 3 y 6 meses.

En caso de encontrar hallazgos claramente patológicos en uno o más test:

- Remitir al reumatólogo/dermatólogo para suspender el tratamiento y reevaluar en 1-2 meses.
- Ampliar el estudio con las pruebas de detección anatómica y funcional a nuestro alcance (CV, microperimetría, OCT, AF, ERGmf).
- Confirmar que el hallazgo es reproducible en una segunda visita no más tarde de 2 meses tras la primera sospecha.
- Ratificar o no la retirada del tratamiento en la segunda visita y valorar la evolución de la toxicidad a los 6 meses de la retirada.

La diferencia fundamental de nuestra propuesta con las recomendaciones de la AAO radica en que nosotros proponemos un control más estrecho de los pacientes y establecemos unas pautas más concretas en función de los hallazgos que obtengamos.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

La AAO propone la primera revisión a partir de los 5 años de tratamiento en caso de que no existan factores de riesgo añadidos y a partir de entonces, realizar una revisión anual. En caso de que existan factores de riesgo recomiendan adelantar la revisión pero no establecen el momento.

A nuestro juicio la recomendación debe ser la de un mayor control y consideramos a la edad como un factor a tener en cuenta para aumentar la frecuencia de revisiones, tanto por un mayor riesgo de desarrollar toxicidad como por la posibilidad de desarrollar otras patologías que pudieran contraindicar continuar con el tratamiento como son la DMAE o el glaucoma.

7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La subjetividad de algunos test empleados puede suponer una limitación. La perimetría es la técnica diagnóstica más utilizada para detectar la maculopatía por antipalúdicos, pero es una prueba subjetiva que depende de la colaboración del paciente, que debe responder a estímulos luminosos de diferente intensidad que aparecen en su campo visual con la mirada fija en un punto central. Existe un efecto apredizaje que hace que la primera exploración practicada al paciente sea menos fiable que las siguientes. Los perímetros llevan incorporados sistemas para detectar los falsos positivos, falsos negativos y las pérdidas de fijación de cada exploración, que serán tenidos en cuenta al analizar los resultados. En el caso de la perimetría funduscópica el aparato que utiliza en este proyecto cuenta con un sistema de seguimiento y corrección de los movimientos oculares que minimiza este problema en gran medida. Por contra, las exploraciones son más largas, y esto se ha considerado un factor que reduce la fiabilidad de la perimetría al inducir cansancio en el individuo que está siendo explorado, sobre todo en los pacientes ancianos que además son los que más probablemente desarrollarán maculopatía. Los pacientes son instruídos para que se pueda interrumpir la exploración para descansar si lo consideran necesario. Hemos encontrado además las siguientes dificultades añadidas por las características de la población a estudio: muchos pacientes con artritis reumatoide padecen artritis en las manos que les dificulta utilizar el pulsador de la microperimetría. Además, algunas pacientes presentan queratoconjuntivitis sicca, (que se asocia tanto a a artritis reumatoide como al lupus eritematoso sistémico), lo cual puede alterar los resultados

de la microperimetría. Nosostros hemos intentado minimizar este efecto instilando lágrimas artificiales 15 minutos antes de practicar el test. La posibilidad de superponer la imagen funduscópica a los resultados perimétricos y comparar morfología y función nos permite aumentar en gran medida la precisión y por tanto la fiabilidad de los resultados.

Otra limitación del estudio es la baja incidencia que algunas series han encontrado en la aparición de toxicidad retiniana, lo cual obligaría a escoger una muestra amplia de pacientes para contar con suficientes casos patológicos. Esto es difícil puesto que las enfermedades en las que se indican estos medicamentos no son muy frecuentes en la población, y además no se indican en todos los individuos que las padecen, sino que se trataría de fármacos de segunda línea tras los antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo es previsible encontrar una mayor incidencia de toxicidad con técnicas diagnósticas más detalladas como la microperimetría funduscópica. Nuestro Departamento de Salud atiende a una población de 378177 habitantes según los datos de 2008. Sabemos que hay 302 pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con antipalúdicos. Desconocemos cuántos enfermos dermatológicos llevan este tratamiento, aunque probablemente sea un número mucho más pequeño y con duraciones más cortas. Dado que consideramos que la microperimetría es un test más sensible que otros, esperamos encontrar también una incidencia mayor de toxicidad que en otras series.

La toxicidad aparece sobre todo en pacientes tratados durante años y a dosis altas, pero en el presente trabajo se han estudiado todos los casos para valorar si las

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

técnicas estudiadas permiten detectar los signos de baja sensibilidad retiniana antes de la aparición de escotomas en la perimetría convencional.

En la selección de los controles se han excluido casos de enfermos reumáticos con otras enfermedades puesto que en ocasiones tienen también enfermedades inflamatorias oculares que pueden afectar a la mácula. Esto supone la dificultad añadida para la realización del estudio de que el reclutamiento de los controles se efectúe desde una tercera localización.

El sesgo de seguimiento comentado anteriormente en la fase de OCT también lo consideramos una limitación del estudio al haberse visto reducido el tamaño muestral en un 48,8%.

Tanto la microperimetría como la OCT solo estudian la afectación central, y en las razas asiáticas se ha visto que la alteración más periférica puede aparecer primero ⁸¹. En nuestra muestra no contábamos con ningún paciente de origen asiático, pero una paciente de raza caucásica presentó afectación central y periférica al mismo tiempo que detectamos mediante AF .

8 CONCLUSIONES

Como conclusiones de este trabajo podemos determinar las siguientes.

1. En cuanto a los factores de riesgo clásicos, en nuestra muestra una dosis diaria elevada se relaciona con mayor incidencia de hiposensibilidad macular en los pacientes que toman CQ pero no en los tratados con HCQ. Los pacientes mayores de 60 años en tratamiento con antipalúdicos presentan peores resultados en la microperimetría. Tanto edad como talla como dosis acumulada, afectan de forma independiente a los resultados con microperimetría.

2. La microperimetría resulta útil en el diagnóstico y seguimiento de la toxicidad macular por CQ e HCQ ya que encontramos diferencias estadísticamente significativas en las intensidades umbral medias entre los casos y los controles. Además podemos afirmar que la afectación macular comienza en el cuadrante IT y siempre en el segundo anillo estudiado por microperimetría. También podemos decir que la evolución de la afectación macular tiene un desarrollo centrífugo.

3. Aunque clásicamente se ha dicho que no podemos diagnosticar maculopatía por antipalúdicos si la afectación no es bilateral, en este trabajo encontramos alteraciones leves en un solo ojo. Podemos estar ante una detección realmente precoz de la enfermedad.

4. En cuanto a los hallazgos mediante OCT, obtenemos que la OCT resulta útil en el diagnóstico de maculopatía en nuestra muestra, pero no ha sido capaz de detectar los casos precoces. Todos los pacientes que han presentado algún signo patológico en la

OCT, ya sea alteración de la EC, el signo del platillo volante, el signo del valle o una disminución del grosor macular medio, han presentado también microperimetrías patológicas. Aunque sí podemos decir que el hallazgo más precoz por OCT sería la alteración de la línea EC.

5. Para concluir si la microperimetría es más sensible que la campimetría convencional para la detección precoz de maculopatía, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas pero sí que obtenemos una falta de coincidencia en el diagnóstico de los casos sospechosos, que son los que en realidad interesan. No sucede así en los sanos y patológicos donde las coincidencias en el diagnóstico son mayores. Los pacientes que no presentan toxicidad, no precisan de un cambio de tratamiento, y los que claramente la tienen, necesitan una interrupción inmediata del mismo. La duda surge en los levemente sospechosos.

6. Podemos concluir que en nuestra muestra de pacientes, la microperimetría ha resultado útil para el cribado, diagnóstico y seguimiento de la toxicidad ocular por antipalúdicos así como para localizar el escotoma, y debe ser considerada como una herramienta de primera línea en lugar de la perimetría macular convencional en los centros en los que se disponga de microperímetro. Hemos obtenido resultados positivos de forma más precoz que con la OCT. Y en cuanto a la OCT podemos decir que resulta útil como test diagnóstico aunque no de forma tan precoz como la microperimetría, que resulta eficaz para localizar anatómicamente la alteración macular y también para estudiar la evolución de la afectación. Ambas técnicas se complementan.

**Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos.
Estudio con microperimetría y OCT.**

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Haynes BF, A. Introducción al sistema inmunitario. In: Kasper DF, A; Longo, D; Braunwald, E; Hauser, S; Jameson, J, ed. *Harrison: Principios de medicina interna*. Vol 2. 16 ed: McGraw-Hill; 2005:2099-2112.
2. Lipsky PD, B. Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias. In: Kasper DF, A; Longo, D; Braunwald, E; Hauser, S; Jameson, J, ed. *Harrison: Principios de medicina interna*. Vol 2: McGraw-Hill; 2005:2154-2157.
3. Nanke Y, Yago T, Kotake S. The effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on osteoclastogenesis and bone destruction in rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi = Japanese journal of clinical immunology*. 2011;34(6):493-500.
4. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. May 2012;64(5):625-639.
5. Schirmer BP, K. Corticotropina: esteroides de la corteza suprarrenal y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y efectos de las hormonas suprarrenales. . In: Brunton LL, J ; Parker, K, ed. *Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11 ed: McGraw-Hill Interamericana; 2006:1600-1608.
6. Hernández CM-P, C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. . *Inf Ter Nac Salud (Madrid)*. 2009;33(4):99-109.
7. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Mar 2006;54(3):692-701.

8. Klinkhoff AV, Teufel A. How low can you go? Use of very low dosage of gold in patients with mucocutaneous reactions. *The Journal of rheumatology*. Sep 1995;22(9):1657-1659.
9. McEwen J, Purcell PM, Hill RL, Calcino LJ, Riley CG. The incidence of pancytopenia in patients taking leflunomide alone or with methotrexate. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. Jan 2007;16(1):65-73.
10. Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Jun 1988;31(6):702-713.
11. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Seminars in nephrology*. Sep 2003;23(5):465-476.
12. Huskisson EC. Azathioprine. *Clinics in rheumatic diseases*. Aug 1984;10(2):325-332.
13. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis and rheumatism*. Aug 1995;38(8):1120-1127.
14. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. Jun 1996;5 Suppl 1:S11-15.
15. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*. May 17 2006;295(19):2275-2285.
16. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Sep 2006;54(9):2757-2764.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

-
17. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. Jun 2008;75 Suppl 1:S1-99.
 18. Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. Feb 2009;36(2):459-460.
 19. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Annals of the rheumatic diseases*. Nov 2005;64 Suppl 4:iv2-14.
 20. Siddiqui AK, Huberfeld SI, Weidenheim KM, Einberg KR, Efferen LS. Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest*. Feb 2007;131(2):588-590.
 21. Jimenez-Alonso J, Sabio JM, Carrillo-Alascio PL, et al. [Intolerance to hydroxychloroquine marketed in Spain (Dolquine) in patients with autoimmune conditions]. *Revista clinica espanola*. Nov 2004;204(11):588-591.
 22. Ma X, He L, He D, Xu J. Chloroquine keratopathy of rheumatoid arthritis patients detected by in vivo confocal microscopy. *Current eye research*. Apr 2012;37(4):293-299.
 23. Saphiro TG, D. Quimioterapia de infecciones por protozoos. Paludismo. . In: Brunton LL, J; Parker, K, ed. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. . 11 ed: McGraw-Hill; 2007:1021-1047.
 24. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*. Oct 3 1959;2(7101):478-480.

25. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *American journal of ophthalmology*. Aug 1967;64(2):245-252.
26. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatologic therapy*. Jul-Aug 2007;20(4):160-174.
27. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. Aug 2006;12(4):294-304.
28. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF, American Academy of O. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. Jul 2002;109(7):1377-1382.
29. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of O. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. Feb 2011;118(2):415-422.
30. Duncker G, Schmiederer M, Bredehorn T. Chloroquine-induced lipidoses in the rat retina: a functional and morphological study. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1995;209(2):79-83.
31. Duncker G, Bredehorn T. Chloroquine-induced lipidoses in the rat retina: functional and morphological changes after withdrawal of the drug. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. Jun 1996;234(6):378-381.
32. Hallberg A, Naeser P, Andersson A. Effects of long-term chloroquine exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. *Acta ophthalmologica*. Apr 1990;68(2):125-130.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

-
33. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. Jul 2003;110(7):1321-1326.
 34. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. Jun 2010;62(6):775-784.
 35. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA ophthalmology*. Dec 2014;132(12):1453-1460.
 36. Therani RO, R; Hariman, R; Jay, W. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Seminars in ophthalmology*. 2008(23):201-209.
 37. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of O. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. Jun 2016;123(6):1386-1394.
 38. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *American journal of ophthalmology*. May 2002;133(5):649-656.
 39. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis and rheumatism*. Aug 1997;40(8):1482-1486.
 40. Rigaudiere F, Ingster-Moati I, Hache JC, et al. [Up-dated ophthalmological screening and follow-up management for long-term antimalarial treatment]. *Journal francais d'ophtalmologie*. Feb 2004;27(2):191-199.
 41. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Archives of ophthalmology*. Jan 2011;129(1):30-39.

42. Browning DJ. Impact of the revised american academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *American journal of ophthalmology*. Mar 2013;155(3):418-428 e411.
43. Elder M, Rahman AM, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Archives of ophthalmology*. Dec 2006;124(12):1729-1733.
44. Thorne JE, Maguire AM. Retinopathy after long term, standard doses of hydroxychloroquine. *The British journal of ophthalmology*. Oct 1999;83(10):1201-1202.
45. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *American journal of ophthalmology*. Aug 15 1987;104(2):139-144.
46. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Archives of ophthalmology*. Jul 2004;122(7):973-981.
47. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *American journal of ophthalmology*. Jun 2001;131(6):761-766.
48. Bernstein HN. Chloroquine ocular toxicity. *Survey of ophthalmology*. Oct 1967;12(5):415-447.
49. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil). *Southern medical journal*. Mar 1992;85(3):274-279.
50. Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Oct 1993;23(2 Suppl 1):62-67.
51. Farrell DF. Retinal toxicity to antimalarial drugs: chloroquine and hydroxychloroquine: a neurophysiologic study. *Clinical ophthalmology*. 2012;6:377-383.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

-
52. Xiaoyun MA, Dongyi HE, Linping HE. Assessing chloroquine toxicity in RA patients using retinal nerve fibre layer thickness, multifocal electroretinography and visual field test. *The British journal of ophthalmology*. Dec 2010;94(12):1632-1636.
 53. Gilbert ME, Savino PJ. Missing the bull's eye. *Survey of ophthalmology*. Jul-Aug 2007;52(4):440-442.
 54. Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *American journal of ophthalmology*. May 2007;143(5):801-809.
 55. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Archives of ophthalmology*. Apr 2012;130(4):461-469.
 56. Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye*. Feb 2010;24(2):340-346.
 57. Almony A, Garg S, Peters RK, et al. Threshold Amsler grid as a screening tool for asymptomatic patients on hydroxychloroquine therapy. *The British journal of ophthalmology*. May 2005;89(5):569-574.
 58. ophthalmology. Rco. Guidelines 2004. *Ocular toxicity and hydroxychloroquine: Guidelines for Screening*2004.
 59. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK, Nieminen H. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *American journal of ophthalmology*. Nov 1984;98(5):566-571.
 60. Frankhauser B. Thershold fluctuations, interpolations ans spatial resolution in perimetry. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1979:295-309.
 61. Schwartz B. Probability maps for avaluating automated visual fields. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1985:39-48.

62. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Archives of ophthalmology*. Dec 1991;109(12):1684-1689.
63. Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. *American journal of ophthalmology*. Feb 15 1991;111(2):235-239.
64. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology*. Jan 1995;102(1):21-26.
65. González de la Rosa MM, J; Sponser, W. TOP Perimetry: a theoretical evaluation. *Vision Res*. 1996;36(Suppl):88-92.
66. SpA C. MAIA macular integrity assessment. Operating manual. . Padova2010:21-29.
67. Martinez-Costa L, Victoria Ibanez M, Murcia-Bello C, et al. Use of microperimetry to evaluate hydroxychloroquine and chloroquine retinal toxicity. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*. Oct 2013;48(5):400-405.
68. Angi M, Romano V, Valldeperas X, Romano F, Romano MR. Macular sensitivity changes for detection of chloroquine toxicity in asymptomatic patient. *International ophthalmology*. Apr 2010;30(2):195-197.
69. Rohrschneider K, Bultmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Progress in retinal and eye research*. Sep 2008;27(5):536-548.
70. Midea E, Vujosevic S, Convento E, Manfre A, Cavarzeran F, Pilotto E. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology*. Nov 2007;91(11):1499-1503.
71. Markowitz SN, Reyes SV. Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*. Oct 2013;48(5):350-357.

Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos. Estudio con microperimetría y OCT.

-
72. Ratra V, Ratra D, Gupta M, Vaitheeswaran K. Comparison between Humphrey Field Analyzer and Micro Perimeter 1 in normal and glaucoma subjects. *Oman journal of ophthalmology*. May 2012;5(2):97-102.
 73. Lai WW, Leung GY, Chan CW, Yeung IY, Wong D. Simultaneous spectral domain OCT and fundus autofluorescence imaging of the macula and microperimetric correspondence after successful repair of rhegmatogenous retinal detachment. *The British journal of ophthalmology*. Mar 2010;94(3):311-318.
 74. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, 3rd, Monson B, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Archives of ophthalmology*. Jun 2007;125(6):775-780.
 75. Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. Jun 2014;121(6):1257-1262.
 76. Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. Dec 2009;107:28-33.
 77. Chen E, Brown DM, Benz MS, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clinical ophthalmology*. 2010;4:1151-1158.
 78. Chen FK, Patel PJ, Xing W, et al. Test-retest variability of microperimetry using the Nidek MP1 in patients with macular disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. Jul 2009;50(7):3464-3472.
 79. Smolek ML, K. Notaraberto, N. et al. ARVO (association for research in vision and ophthalmology) annual meeting 2-6; 2010; Fort Lauderdale, Florida.

80. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging. *JAMA ophthalmology*. Sep 2013;131(9):1187-1197.
81. Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology*. Jun 2015;122(6):1252-1256.

**Detección precoz de toxicidad retiniana por antipalúdicos.
Estudio con microperimetría y OCT.**
