

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Escuela de Tecnología Médica



## **TESIS PROFESIONAL**

*Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención en  
Oftalmología y Optometría*

“EVALUACIÓN DE FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LAS  
ALTERACIONES RETINIANAS OBSERVABLES A LA TOMOGRAFÍA DE  
COHERENCIA ÓPTICA ASOCIADA AL USO DE HIDROXICLOROQUINA  
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN CHILE”

**Benjamín Romero del Pino & Juan Francisco Ríos**

**Tutor: Dr. Cristhian Urzua Salinas**

Firma

**Co-tutora: Dra. Loreto Cuitiño Tride**

Firma

**Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Oculares y Sistémicas,  
Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universidad de Chile**

**Fecha:**18 de Julio de 2022

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Escuela de Tecnología Médica



## **TESIS PROFESIONAL**

*Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención en  
Oftalmología y Optometría*

“EVALUACIÓN DE FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LAS  
ALTERACIONES RETINIANAS OBSERVABLES A LA TOMOGRAFÍA  
DE COHERENCIA ÓPTICA ASOCIADA AL USO DE  
HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO EN CHILE”

**Benjamín Romero del Pino & Juan Francisco Ríos**

**Tutor:** Dr. Cristhian Urzua Salinas

**Co-tutora:** Dra. Loreto Cuitiño Tride

**Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Oculares y Sistémicas,  
Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.**

**Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universidad de Chile**

**Fecha:** 18 de Julio de 2022

## ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El **Sr. Juan Francisco Ríos Santiviago** estudiante de Tecnología Médica con Mención en Oftalmología y Optometría, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el noveno semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: **“Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxiclороquina en pacientes con Lupus: Estudio Multicéntrico para generar recomendaciones clínicas nacionales”**, dirigida por la **Prof. Dr. Cristhian Urzua, MD, PhD**, académico del Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y la **Prof. Dra. Loreto Cuitiño, Ph.D** académico del Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por: **Prof. Macarena Mesa, Mg**, académico del Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y el **Prof. Hernán Torres, MPH**, académico del departamento de Tecnología Médica.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

Corrector 1 Macarena Mesa	6.76	25%
Corrector 2 Hernán Torres	5.59	25%
Tutor(es) Guía: Cristhian Urzua y Loreto Cuitiño		
Evaluación intermedia	5.70	25%
Nota final tutor	5.00	25%
Nota final tesis profesional	5.76	

En consecuencia el estudiante **Juan Francisco Ríos Santiviago** aprueba satisfactoriamente la asignatura.



Prof. Iván Plaza Rosales  
Coordinador(a) curso  
Trabajo de Investigación



Prof. Hernán Torres.  
PEC curso  
Trabajo de Investigación

## Índice

<b>Abreviaciones</b> .....	4
<b>2. Marco teórico</b> .....	6
2.1 Lupus Eritematoso Sistémico.....	6
2.2 Epidemiología.....	7
2.3 Química de la HCQ .....	8
2.4 Mecanismo de acción HCQ .....	9
2.5 Repercusiones de HCQ en polo anterior .....	9
2.6 Repercusiones de HCQ en polo posterior .....	10
2.7 Repercusiones oculares del consumo de HCQ.....	12
2.8 Mecanismo de acción de la toxicidad ocular causada por HCQ.....	13
2.9 Factores de riesgo para toxicidad retiniana por consumo de HCQ .....	14
2.10 Tomografía de coherencia óptica (OCT) .....	14
2.11 Alteraciones retinianas observables al OCT-SD. ....	16
2.12 Severidad de las alteraciones retinianas .....	17
<b>3. Hipótesis y objetivos</b> .....	18
<b>4. Materiales y métodos</b> .....	19
4.1 Diseño experimental o de trabajo: .....	19
4.2 Contexto de la investigación: .....	19
4.3 Población de estudio: .....	20
4.4 Criterios de inclusión: .....	20
4.5 Criterios de exclusión: .....	21
4.6 Definición de variables: .....	21
4.7 Protocolo de atención oftalmológica .....	22
4.8 Protocolo de observación de alteraciones retinianas asociadas al uso de HCQ. ....	23
4.9 Evaluación de la frecuencia de alteraciones retinianas por HCQ.....	25
4.10 Clasificación de severidad de alteraciones retinianas.....	26
4.11 Clasificación de severidad según el grupo de Cukras. ....	26
4.12 Análisis estadístico:.....	27
<b>5. Resultados</b> .....	28
<b>6. Discusión</b> .....	45
<b>7. Conclusión</b> .....	50
<b>8. Referencias</b> .....	52
<b>9. Anexos</b> .....	57

## Abreviaciones

Abreviatura	Significado
AV	Agudeza Visual
CQ	Cloroquina
EPR	Epitelio Pigmentario Retinal
EZ	<i>Ellipsoid Zone</i>
FAF	Autofluorescencia
FONIS	Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud
HCFB	Hospital Clínico Félix Bulnes
HCQ	Hidroxicloroquina
HCUCH	Hospital Clínico Universidad de Chile
IC	Intervalo de confianza
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MHC-II	Complejo de Histocompatibilidad-II
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OCT-SD	Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral
ONL	<i>Outer Nuclear Layer</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PUC	Pontificia Universidad Católica de Chile
RCOPHTH	<i>Royal College of Ophthalmologists</i>
SD	<i>Spectral Domain</i>

## Resumen

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es el tipo más común de lupus. Corresponde a una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca a sus propios tejidos, causando inflamación y daño tisular a los órganos afectados. Es una enfermedad sin cura, que se puede tratar con antimaláricos como la Hidroxicloroquina (HCQ) y Cloroquina (CQ), entre otros fármacos, los cuales pueden producir toxicidad ocular. La detección precoz de la toxicidad es crucial, ya que la pérdida de visión suele ser permanente y el daño puede progresar, aunque se interrumpa el tratamiento, por lo que la evaluación de alteraciones retinianas ha tomado importancia.

**Objetivos:** Evaluar frecuencia y severidad de las alteraciones retinianas observables a la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD) en usuarios chilenos con LES en tratamiento con HCQ.

**Metodología:** Estudio prospectivo y transversal. Evaluación de sujetos con LES entre marzo del 2021 y junio del 2022, buscando alteraciones retinianas observables al OCT-SD asociadas al uso de HCQ para así evaluar frecuencia y severidad.

**Resultados globales:** De 160 ojos estudiados, 29,37% presentó alteraciones retinianas. Del total de estos el 22,5% clasificó como leve, el 6,25% como moderado y el 0,625% como grave. Se encontró asociación de distintas variables respecto a las alteraciones retinianas descritas.

**Conclusiones:** La mayor frecuencia de las alteraciones retinianas descritas en la investigación en población chilena, fue el adelgazamiento de *outer nuclear layer + ellipsoid zone* cuya causa fue el consumo de HCQ. La severidad de los pacientes con alteraciones retinianas observables al OCT-SD más encontrada en la población chilena fue del tipo leve.

## **2. Marco teórico**

### **2.1 Lupus Eritematoso Sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) corresponde a una de las más diversas enfermedades de tipo autoinmune, cuya principal característica consiste en la producción de numerosos autoanticuerpos, algunos de estos íntimamente relacionados con características específicas de la enfermedad.<sup>1</sup> El LES afecta sobre todo a mujeres en edades fértiles, lo que pareciera indicar un papel preponderante de las hormonas sexuales en su manifestación.<sup>1</sup> Aun así, esta enfermedad puede desarrollarse en cualquier etapa de la vida.<sup>1</sup> La fisiopatología del LES actualmente sigue sin estar completamente clara, aunque se ha considerado la implicación de diversos factores, entre los que destacan las hormonas, el ambiente y la genética.<sup>1</sup> Asimismo, se ha descrito desregulación celular (en las células B y T, apoptosis) e inestabilidad de las citoquinas.<sup>1</sup> La manifestación clínica de esta enfermedad es heterogénea y se puede ver afectado cualquier órgano, causando artritis, erupción cutánea, glomerulonefritis, afectación del sistema nervioso central e incluso la ocurrencia de trombosis.<sup>1</sup> Uno de los principales pronósticos de esta enfermedad es el compromiso renal (nefropatía lúpica), que se ha descrito como uno de los causantes de reducir las tasas de supervivencia en pacientes afectados.<sup>1</sup> Los constantes avances sobre el conocimiento de esta patología indican un mejor control de ella, lo que se traduce en la disminución de los brotes de LES, implicando una mejora en las tasas de supervivencia.<sup>1</sup> Asimismo, en los últimos años se ha desarrollado un gran número de nuevos tratamientos, siendo alguno de estos prometedores.<sup>1</sup>

La raza es considerada un factor de riesgo para esta patología, debido a que el LES se presenta en una proporción de 1:1000 en las mujeres caucásicas en

comparación a 1:250 de las mujeres afrodescendientes.<sup>2</sup> La aparición familiar del LES ha sido comprobada mediante la medicina basada en evidencia de forma repetida, y la patología es coincidente en un 25 a 70% de los gemelos idénticos, lo que sugiere que, si una madre tiene LES, existe un riesgo de que sus hijas presenten la enfermedad de 1:40 y en el caso que sean hombres de 1:250.<sup>2</sup> Asimismo, es posible observar anomalías serológicas (anticuerpos antinucleares positivos) en individuos asintomáticos del grupo familiar, mientras que la prevalencia de otras afecciones del tipo reumático se incrementa en los parientes de las personas con LES.<sup>2</sup>

El LES es una patología crónica con episodios de remisión y mayor actividad para la cual no existe un tratamiento definitivo ni cura, los casos de remisión completa y mantenida son excepcionales.<sup>2</sup> El especialista a cargo, que trata pacientes con LES, tiene el objetivo de enfrentar y controlar los episodios agudos de la enfermedad y planificar estrategias que eliminen los síntomas a un nivel tolerable para el paciente, y que prevenga a la vez el temido daño de los órganos.<sup>2</sup>

Los antimaláricos Cloroquina (CQ), Hidroxicloroquina (HCQ) son bastante útiles en reducir la dermatitis, artritis, fatiga, el número de brotes de actividad y el daño residual acumulado por el LES, por lo que se considera generalmente su uso permanente.<sup>3</sup>

## **2.2 Epidemiología**

Un estudio reciente de cohorte realizado por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) con el fin obtener datos realistas y una mejor comprensión del LES reclutó en distintos centros de salud de 9 países de América Latina un total de 1480 pacientes pertenecientes a distintas etnias (afro-

latinoamericanos, mestizos, caucásicos, entre otros).<sup>4</sup> Del total de pacientes con LES, el 43,6% resultó ser mestizo, 40,9% caucásico y el 11,18% afro-latinoamericano.<sup>4</sup>

En una revisión del año 2016, se analizaron doce estudios sobre la incidencia o prevalencia del LES en América Latina. La prevalencia fluctuó entre 47,6 y 90 por 100,000 habitantes.<sup>5</sup> Se encontró además importantes variaciones en la epidemiología del lupus en esta zona geográfica, las cuales podrían deberse a diferencias genéticas o ambientales, en la metodología utilizada y/o en la calidad de los estudios.<sup>5</sup>

En Chile, su prevalencia no está clara, mientras que las tasas de supervivencia publicadas son del 92% a los 5 años, 77% a los 10 años y 66% a los 15 años.<sup>6</sup>

### **2.3 Química de la HCQ**

La HCQ corresponde a una molécula de la familia de las quinolinas, precisamente a aquellas con un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) en el carbono 4 de ese anillo (4-aminoquinolinas).<sup>7</sup> Actualmente, se utiliza ampliamente el sulfato de HCQ (en Chile conocido comercialmente como Plaquinol, Drolsan, Reumazine, Plaquenil e Ilinol) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, reemplazando de forma notoria el uso de fosfato de cloroquina para estas patologías.<sup>8</sup> Además, la utilización de HCQ está empezando a ser considerada para otros usos terapéuticos, como el control de la glicemia e incluso como complemento de la quimioterapia.<sup>8</sup> A pesar de que la HCQ posee pocos efectos adversos sistémicos, su potencial toxicidad retiniana lo aleja de ser un fármaco completamente inofensivo.<sup>8</sup>

## **2.4 Mecanismo de acción HCQ**

Estos antipalúdicos aumentan el pH intracelular de distintos organelos alterando procesos como la degradación de proteínas por hidrolasas ácidas dentro de los lisosomas, el ensamblaje de macromoléculas en los endosomas y las modificaciones post traduccionales de proteínas en el aparato de Golgi.<sup>9</sup>

Se ha propuesto que las propiedades antirreumáticas de estos compuestos son el resultado de su interferencia con el procesamiento de antígenos en las células macrófagas y otras células encargadas de presentar antígenos.<sup>9</sup> Los compartimentos ácidos del citoplasma son necesarios para que la proteína antigénica sea digerida y para que los péptidos se ensamblen con las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de las proteínas del complejo de histocompatibilidad de clase II (MHC-II).<sup>9</sup> En consecuencia, los antimaláricos terminan disminuyendo la formación de los complejos péptido-MHC-II necesarios para la estimulación de las células T CD4+ y permiten una respuesta inmune disminuida contra los péptidos autoantigénicos encargados de causar el daño en individuos con LES.<sup>9</sup> Debido a que este mecanismo es distinto al de otros medicamentos antirreumáticos, los antimaláricos son ideales para complementar la terapia.<sup>9</sup>

## **2.5 Repercusiones de HCQ en polo anterior**

Dentro de las primeras dos o tres semanas de iniciado el tratamiento es posible observar depósitos en la córnea de HCQ o CQ.<sup>10</sup> Estos depósitos corneales en forma de verticilo suelen ser de resolución autolimitada al interrumpir el tratamiento sin dejar ningún tipo de daño residual, sin importar la duración del tratamiento.<sup>10</sup> También,

pueden desaparecer a pesar de continuar con el tratamiento y por lo general no son un motivo para interrumpirlo, ya que en limitadas ocasiones afectan la visión.<sup>10</sup> También es importante mencionar que la queratopatía se observa de forma más frecuente en pacientes que están siendo tratados con CQ en comparación a los usuarios que consumen HCQ.<sup>10</sup> Asimismo, poco tiempo después de la administración de HCQ y CQ, se pueden manifestar dificultades en la acomodación.<sup>10</sup>

## **2.6 Repercusiones de HCQ en polo posterior**

Hoy en día el mecanismo exacto de toxicidad de estas sustancias en el polo posterior no se conoce del todo, aunque se ha evidenciado que los antipalúdicos se unen a la melanina, concentrándose específicamente en el epitelio pigmentario retinal (EPR) de una forma mucho mayor que en otros tejidos lo que podría explicar la toxicidad retiniana.<sup>11</sup> Los antimaláricos se unen a la melanina del EPR, pero la degeneración clínica de las células de este no tiene lugar hasta que los fotorreceptores superpuestos casi desaparecen, lo que es un argumento en contra de que es el EPR el sitio principal de afectación de la patología.<sup>10</sup>

La evaluación del polo posterior, correspondiente a la retina, toma principal protagonismo en exámenes como la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD), que, en palabras simples, es la membrana interna del globo ocular encargada de transformar la luz que se proyecta en ella, a través de los medios refractivos del ojo, en impulsos nerviosos que son conducidos a través del nervio óptico hacia la corteza cerebral, donde esta información es procesada y también interpretada conscientemente.<sup>12</sup> La retina está compuesta por varias capas neuronales

interconectadas mediante sinapsis que forman parte del sistema nervioso central.<sup>12</sup> Contiene células especializadas y sensibles a luz llamadas conos y bastones.<sup>13</sup>

En la porción más central de la retina, entre las arcadas temporales vasculares y el nervio óptico está ubicada la mácula.<sup>13</sup> La mácula mide 5,5 (mm) de diámetro y posee un espesor de alrededor 160-190 ( $\mu\text{m}$ ), además posee una depresión central conocida como fovea cuyo diámetro es de 1,5 (mm).<sup>13</sup> Aún más al centro de la fovea se encuentra la foveola. Alrededor de la fovea se encuentra un anillo de 0,5 (mm) denominado parafovea (Figura N°1).<sup>13</sup> Es posible dividir la retina en EPR y retina

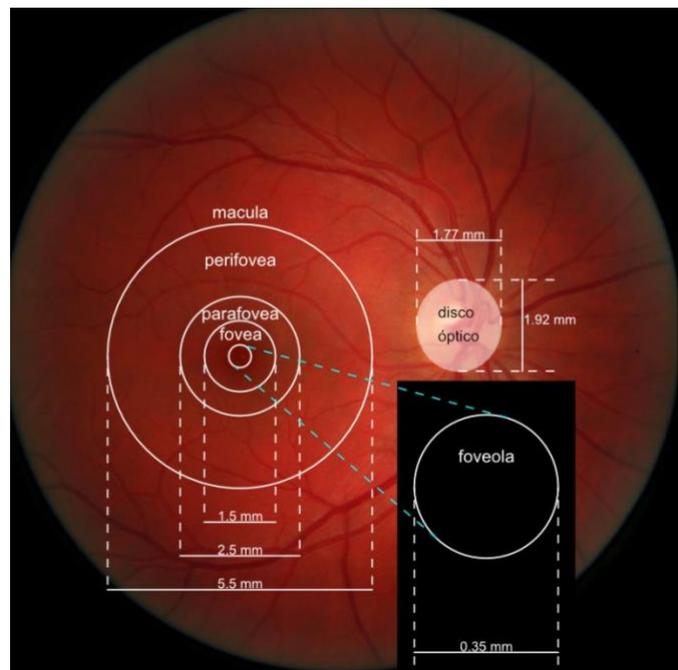
sensorial. Ambas se encuentran separadas por un espacio virtual conocido como espacio subretiniano.<sup>13</sup>

La retina sensorial se despliega desde la papila hasta la ora serrata, limitando con la pars plana ciliar.<sup>13</sup>

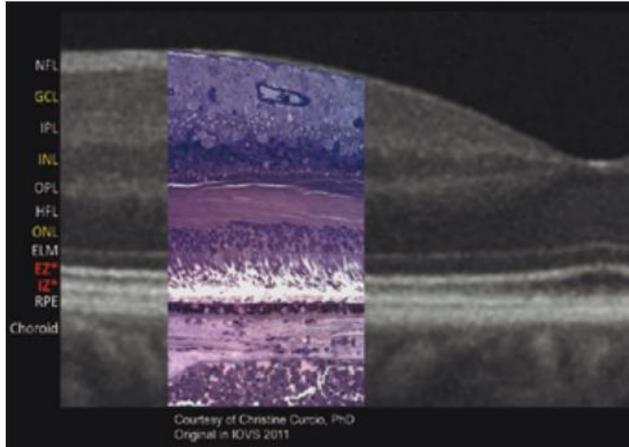
Histológicamente la diferencia se observa por la presencia de una mayor cantidad de células ganglionares

ubicadas en el lado temporal de la papila. Al OCT-SD es posible encontrar diez capas bien

diferenciadas de la retina,<sup>13</sup> (figura N°2) destacando la *outer nuclear layer* (ONL), capa de fotorreceptores y la *ellipsoid zone* (EZ).



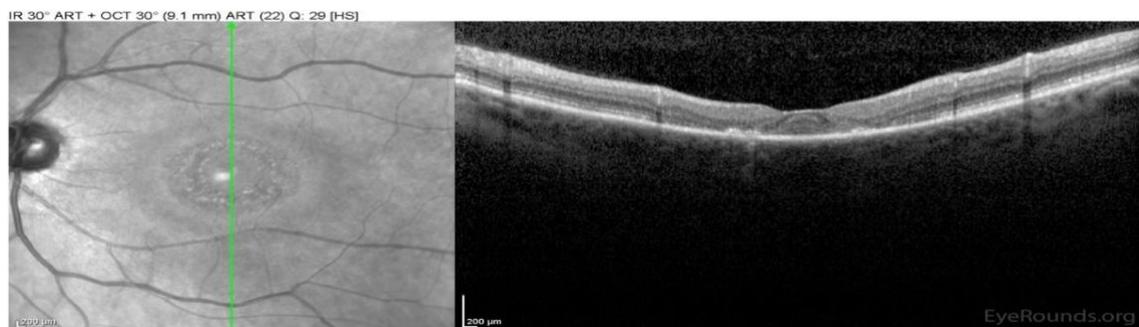
**Figura N°1:** Delimitación anatómica macular en OD observable en retinografía. Requena J. Diagrama zonas diferenciadas de la retina. Vista frontal. 2018. Disponible en: [https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/76815/1/estudio\\_de\\_la\\_prevalencia\\_del\\_agujero\\_macular\\_requena\\_parra\\_Juan.pdf](https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/76815/1/estudio_de_la_prevalencia_del_agujero_macular_requena_parra_Juan.pdf)



**Figura N°2:** Capas de la retina observables al OCT-SD. Curcio C. Anatomía y correlación histológica de la retina en OCT. 2019. Disponible en: <https://pao.org/wp-content/uploads/2016/05/LIBRO-RETINA-PAAO-2019-interactivo.pdf>

## 2.7 Repercusiones oculares del consumo de HCQ

El estudio de la toxicidad retiniana por uso de HCQ se produjo en 1963 por Braun-Vallon.<sup>10</sup> En estos estudios se evidenció que la retinopatía por HCQ se caracteriza por la aparición de una maculopatía bilateral con presencia de escotomas paracentrales y una imagen descrita como “tiro al blanco” o “*Bull’s eye*” (figura N°3) que puede ser observada en la evaluación fundoscópica.<sup>10</sup> Consiste en un anillo parafoveal de despigmentación del EPR rodeado de un halo hiperpigmentado.<sup>10</sup>



**Figura N°3:** OCT de ojo izquierdo (OI) con patrón en “tiro al blanco o Bulls eye”. Karakas S. Bull’s-eye maculopathy due to hydroxychloroquine toxicity. 2015.. Disponible <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/Hydroxychloroquine-toxicity/index.htm>

Debido a que en etapas tempranas de la enfermedad la fovea aún no se ve afectada, la agudeza visual (AV) suele encontrarse conservada.<sup>10</sup> A medida que el tratamiento se mantiene en el tiempo, el daño puede extenderse a la zona foveal,

afectando la AV central e incluso llegar a afectar toda la retina, generando pérdida de visión periférica y nocturna.<sup>10</sup> Asimismo, este patrón clásico descrito en la literatura ya no se observa explícitamente debido a que las pruebas de detección utilizadas en la actualidad permiten identificar la toxicidad por HCQ mucho antes de que se manifieste el daño a nivel del EPR mediante fondo de ojo o imágenes.<sup>14</sup> Hoy en día no existen estudios realizados en población sudamericana que describan patrones de daño específicos para esta población asociados al consumo de HCQ. Cuando se observa la imagen de “tiro al blanco” se considera que el daño es prácticamente irreversible.<sup>11</sup>

Grandes instituciones dedicadas a la oftalmología y a la investigación como la *American Academy of Ophthalmology* y *Royal College of Ophthalmologists* (RCOPHTH)<sup>15</sup> revisan periódicamente las recomendaciones para obtener pruebas cada vez más sensibles, con la finalidad de lograr pesquisar esta posible toxicidad lo antes posible.<sup>16</sup> Entre las pruebas recomendadas se encuentran: la electrorretinografía multifocal, OCT-SD y la autofluorescencia (FAF) del fondo de ojo.<sup>16</sup>

## **2.8 Mecanismo de acción de la toxicidad ocular causada por HCQ.**

Altas dosis experimentales poseen efectos agudos sobre el metabolismo de las células retinianas, pero no se tiene total certeza en cómo se relacionan estos efectos metabólicos a largo plazo con el daño más lento y crónico que caracteriza el estado clínico de toxicidad.<sup>17</sup> La unión de la melanina en el EPR puede servir para concentrar los agentes y contribuir o extender los efectos tóxicos de la HCQ. Sin embargo, esta misma unión también podría servir como un mecanismo para eliminar agentes tóxicos de los sitios intracelulares dañados.<sup>17</sup> Estudios más recientes sugieren que a medida que se desarrolla la toxicidad en humanos la retina interna no resulta dañada de forma

significativa.<sup>17,18</sup> Actualmente, no se conocen características anatómicas de la retina y el EPR que se relacionen específicamente con los patrones de daño parafoveal o extramacular característicos del daño por toxicidad de HCQ.<sup>18</sup>

## 2.9 Factores de riesgo para toxicidad retiniana por consumo de HCQ

Actualmente, el seguimiento de los usuarios de HCQ se basa en la evidencia científica emergente acerca de que la retinopatía por HCQ es más habitual de lo que se creía en años anteriores.<sup>15</sup> La prevalencia notificada es de aproximadamente el 7,5% a los 5 años con la dosis estándar (200 mg dos veces al día) según RCOPHTH y se ha documentado que esta puede aumentar hasta más de un 20% después de 20 años de tratamiento.<sup>15</sup> Los factores de riesgo para la retinopatía por HCQ según RCOPHTH se encuentran descritos en la tabla N°1 y se clasifican en principales y menores<sup>15</sup>.

Tabla N°1: Factores de riesgo de retinopatía por HCQ según RCOPHTH

Principales factores de riesgo	Factores de riesgo menores
Dosis de HCQ >5,0 mg/kg	Edad
Duración del tratamiento >5 años	Enfermedad hepática
Insuficiencia renal	Factores genéticos
Uso concomitante de tamoxifeno	
Enfermedad retiniana y macular conocida.	

## 2.10 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

El OCT es una técnica de obtención de imágenes no invasiva que genera cortes transversales de tejido con una alta resolución.<sup>19</sup> Por lo tanto, es especialmente eficaz

en órganos donde no se puede disponer fácilmente de un diagnóstico tradicional como el ojo humano.<sup>19</sup> El OCT proporciona información *in vivo* sin afectar al tejido del que se están captando imágenes.<sup>20</sup> Debido a su rápida velocidad de escaneo y el veloz procesamiento de señales, permite la visualización de imágenes en tiempo real.<sup>20</sup>

El OCT combina una resolución axial que puede alcanzar la de la microscopía confocal, con una resolución lateral comparable a la oftalmoscopia láser de barrido confocal.<sup>20</sup> Por otro lado, la utilización de *spectral domain* (SD) en el OCT resulta un hito pues esta técnica adquiere toda la información estructural a evaluar en un único barrido axial a través del tejido de forma simultánea, evaluando el espectro de frecuencias que es producido por la interferencia entre la luz reflejada de los tejidos y un espejo de referencia estacionario.<sup>21</sup> Lo que se traduce en la obtención de imágenes mucho más definidas y de alta calidad.<sup>22</sup>

El OCT tiene como cualidad cubrir la retina en toda su extensión debido a su enfoque extendido y a su funcionamiento con luz infrarroja, manteniendo una profundidad de penetración de unos pocos cientos de micras.<sup>21</sup> En el año 2006, *Heidelberg Engineering* introdujo SPECTRALIS, la primera plataforma de imágenes que combinó la tecnología OCT-SD con un oftalmoscopio láser de barrido.<sup>22</sup> A través de esta unión de tecnologías, este instrumento es capaz de realizar un seguimiento preciso del movimiento, lo que permite volver a escanear la misma ubicación en un momento posterior con la finalidad de realizar seguimientos y evaluar la funcionalidad del tratamiento.<sup>21</sup> Gracias a su gran capacidad para segmentar las capas de la retina permite medir su grosor.<sup>20</sup>

Gracias a su función de FAF las imágenes obtenidas por el equipo pueden revelar daño temprano a nivel parafoveal o en fotorreceptores extramaculares

caracterizado por un aumento de la auto fluorescencia que precede al adelgazamiento observable al OCT-SD.<sup>20</sup>

### **2.11 Alteraciones retinianas observables al OCT-SD.**

Las alteraciones retinianas causadas por HCQ han sido identificadas en el OCT-SD para su diagnóstico. Mientras se desarrolla el daño causado por HCQ, es posible observar adelgazamiento localizado en las capas de fotorreceptores a nivel parafoveal en pacientes no asiáticos.<sup>23</sup> Estas zonas localizadas en donde existe una pérdida de fotorreceptores es un fuerte indicativo de toxicidad retiniana.<sup>24</sup> Es posible reconocer el daño inicial de la toxicidad como una interrupción focal clara de las líneas estructurales del segmento externo del fotorreceptor.<sup>20,25,26</sup> Asimismo, el grosor de la retina externa se conserva normal hasta que se manifiestan estos signos focalizados, por lo que su detección tiene como objetivo el reconocimiento de áreas donde existe retinopatía que no han sido identificadas previamente, en lugar de esperar la aparición de cambios graduales y crónicos.<sup>25</sup> Casado et al. (2020) sugieren que la ONL medida con OCT-SD podría utilizarse para evaluar la toxicidad temprana de la retina por HCQ.<sup>26</sup> Recientemente, Lally et al. (2016) describió en detalle las anomalías tempranas de la retinopatía por HCQ, mediante OCT-SD, en ocho ojos con alteraciones tempranas.<sup>27</sup> Resultados que indicaron el adelgazamiento de la ONL parafoveal en el 100% de los sujetos de investigación.<sup>27</sup>

Entre los hallazgos notificados por el uso de HCQ, también se encuentra la pérdida de la EZ<sup>28</sup> que Cukras et al. (2022) definió como la discontinuidad o pérdida de esta banda.<sup>29</sup>

El daño causado por HCQ no es reversible, y puede empeorar tras el cese del consumo del fármaco, lo que pone de manifiesto la necesidad de vigilancia para detectar la toxicidad retiniana en el momento más temprano posible.<sup>30</sup> Cuando la retinopatía es detectada de forma temprana, antes del daño en el EPR, y la fovea no está amenazada, se produce solo una progresión leve y limitada después de dejar el consumo del medicamento.<sup>30</sup>

Aunque las pruebas funcionales como los campos visuales pueden brindar cierta tranquilidad cuando son normales y fiables, pueden resultar también muy variables e incluso difíciles de interpretar, lo que brinda una mayor validez a la utilización del OCT-SD en casos iniciales.<sup>31</sup>

## **2.12 Severidad de las alteraciones retinianas**

Actualmente, no existe un consenso mundial que permita clasificar la severidad de las alteraciones retinianas causadas por el consumo de HCQ observable al OCT-SD. Cukras (2022) realizó una clasificación de severidad de pacientes con toxicidad ocular asociada a HCQ basándose en la medición de las zonas de disrupción de la EZ.<sup>31</sup> Esta clasificación fue realizada de manera cuantitativa. La disrupción de la EZ en micras fue el factor preponderante para su agrupación.<sup>31</sup> Estos grupos son: Grupo 1: pérdida menor a 100 ( $\mu\text{m}$ ), Grupo 2: pérdida mayor o igual a 100 ( $\mu\text{m}$ ) y menor a 1 (mm), Grupo 3: mayor o igual a 1 (mm) y por último el Grupo 4: Isla foveal  $\leq$  500 ( $\mu\text{m}$ ).<sup>31</sup>

### **3. Hipótesis y objetivos**

#### **Hipótesis:**

- Mayores niveles plasmáticos de HCQ en sangre se asocian a alteraciones retinianas observables al OCT-SD en usuarios con LES en población chilena.

#### **Objetivo general:**

- Evaluar la frecuencia y severidad de las alteraciones retinianas observables al OCT-SD en usuarios chilenos con LES en tratamiento con HCQ.

#### **Objetivos específicos:**

- Describir las alteraciones retinianas observables al OCT-SD en usuarios chilenos con LES en tratamiento con HCQ.
- Clasificar la severidad de las alteraciones retinianas observables al OCT-SD en usuarios chilenos con LES que están en tratamiento con HCQ.
- Describir las posibles asociaciones entre distintas variables tales como: tiempo de uso de HCQ, niveles plasmáticos de HCQ en sangre, en las alteraciones retinianas observables al OCT-SD.

## **4. Materiales y métodos**

### **4.1 Diseño experimental o de trabajo:**

Estudio prospectivo y transversal.

### **4.2 Contexto de la investigación:**

Esta investigación es parte del proyecto del Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) SA19I0211 “Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxiclороquina en pacientes con Lupus: Estudio Multicéntrico para generar recomendaciones clínicas nacionales” iniciado el 28 de diciembre de 2019. El equipo de trabajo se encuentra conformado por un grupo multidisciplinario de profesionales que se ha encargado de reclutar, derivar y evaluar a los sujetos de estudio, recopilar sus datos y analizarlos. Los sujetos fueron reclutados mediante una invitación por parte del médico reumatólogo tratante para participar en el estudio que se está desarrollando en tres centros de salud: Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), Hospital Clínico Félix Bulnes (HCFB) y en la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC). Asimismo, la evaluación oftalmológica de todos los sujetos de investigación para este proyecto se desarrolló en dos centros: el HCUCH y HCFB.

El desarrollo de esta tesis ha utilizado parte de los datos obtenidos en el proyecto mencionado anteriormente en conjunto con los obtenidos por los tesisas a partir del año 2022 en dos centros de Salud, HCUCH y HCFB. El análisis de datos ha sido realizado en el Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Oculares y Sistémicas (LEAOS).

### **4.3 Población de estudio:**

El universo muestral que comprende este estudio se compone por pacientes chilenos que fueron atendidos y/o derivados en cualquiera de los tres centros de Salud mencionados anteriormente, cuyo diagnóstico clínico realizado por médico reumatólogo indicara LES y que hayan cumplido con el protocolo de evaluación oftalmológica. Por otro lado, se consideró parte de la investigación a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. El espacio muestral correspondió a 80 pacientes.

### **4.4 Criterios de inclusión:**

- I. Pacientes de nacionalidad chilena.
- II. Pacientes mayores de 18 años.
- III. Pacientes cuyo diagnóstico médico corresponde a LES.
- IV. Pacientes que completaron el protocolo de evaluación oftalmológica.
- V. Pacientes que cuenten con todas las mediciones de OCT-SD a evaluar.
- VI. Pacientes con información sobre los niveles plasmáticos de HCQ en sangre.

#### **4.5 Criterios de exclusión:**

- I. Pacientes que posean enfermedades crónicas descompensadas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca u otras.
- II. Pacientes con patologías oftalmológicas crónicas descompensadas que impidan la realización de las evaluaciones clínicas como: glaucoma, catarata madura, desprendimiento de retina u otras.

#### **4.6 Definición de variables:**

**OCT:** normal o alterado.

**Alteración retiniana:** presente o ausente.

**Severidad:** ausente, leve, moderada o grave.

**Disrupción de fotorreceptores:** presente o ausente.

**Adelgazamiento ONL+EZ:** presente o ausente.

**Quiebre EZ:** presente o ausente

#### 4.7 Protocolo de atención oftalmológica

Cada sujeto de investigación evaluado en este proyecto fue sometido a un protocolo de atención oftalmológica, cuyo fin primordial fue conocer su estado de salud general y oftalmológico, antecedentes médicos, enfermedades actuales, tratamiento para LES en dosis y tiempo de uso, entre otras características anamnésicas. Dentro de este, se realizó un conjunto de exámenes y procedimientos clínicos detallados a continuación:

- **Dilatación pupilar inducida por fármacos:** A cada paciente se le dilató la pupila. Para lograr esto se utilizó tres colirios. El orden consistió en una gota en cada ojo de Proparacaina, luego de un minuto se utilizó Mydriacyl, una gota en cada ojo, y al cabo de tres minutos Mydfrin una gota en cada ojo, todo con el fin de producir midriasis y poder evaluar con OCT-SD.
- **OCT-SD:** Se utilizó el equipo SPECTRALIS HRA+OCT (*Heidelberg Engineering*) o SPECTRALIS 2, para evaluar el polo posterior, gracias a la toma de 121 *scans* a nivel macular. Se obtuvo imágenes horizontales, verticales y diagonales establecidas por algoritmos propios del equipo; realizadas con el protocolo de alta tecnología conocido como *Enhanced Depth Imaging* (EDI), también se utilizó el protocolo de obtención de imágenes *posterior pole* y OCT-A (OCT angiográfica).
- **Toma de muestras:** Se realizó una punción venosa en adultos en el servicio de toma de muestras, dependiendo del lugar en que se atendió a cada sujeto de investigación (HCUCH/HCFB), procedimiento realizado por personal calificado.

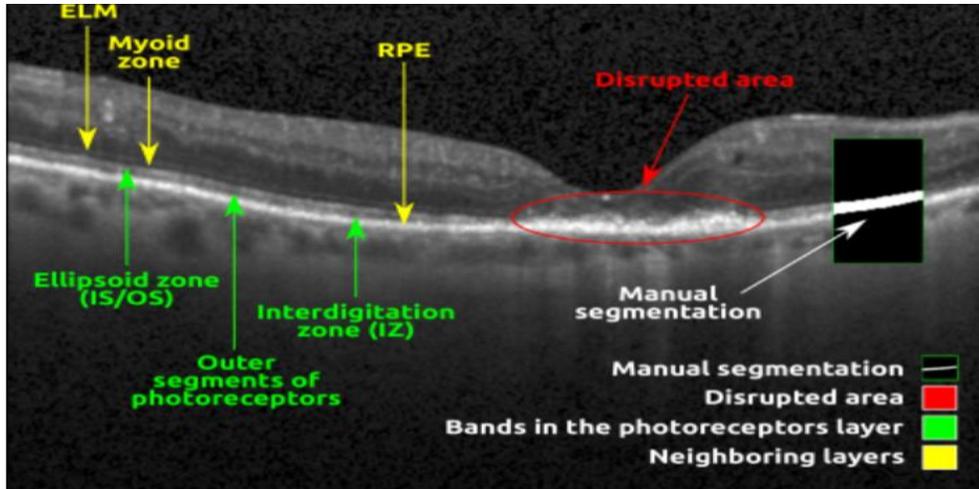
Los niveles plasmáticos de HCQ se obtuvieron mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

#### **4.8 Protocolo de observación de alteraciones retinianas asociadas al uso de HCQ.**

El presente trabajo de investigación solo utilizó imágenes obtenidas por el OCT-SD, con especial énfasis en identificar y clasificar la severidad de las alteraciones retinianas que se pueden atribuir al consumo de HCQ y no específicamente a la retinopatía por HCQ.

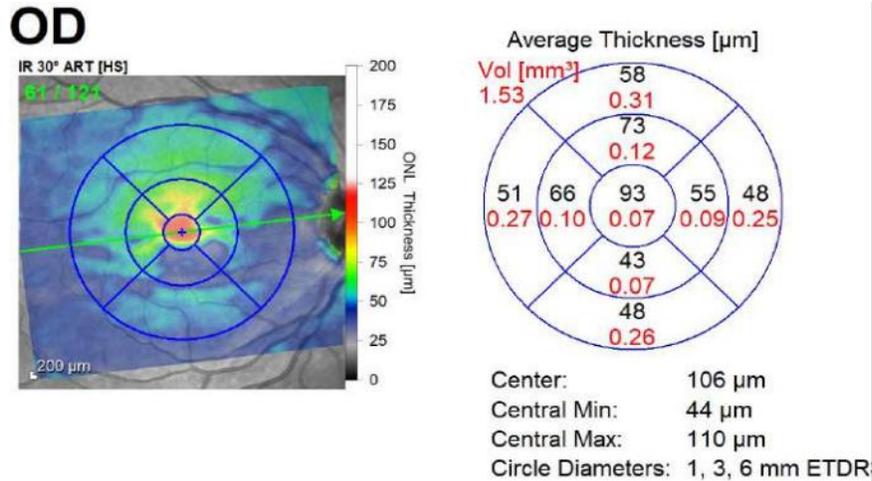
Las imágenes utilizadas para el análisis cualitativo fueron obtenidas mediante el protocolo *posterior pole*, y se centraron a nivel foveal. Se analizó desde el equipo buscando y enfocándose en tres alteraciones retinianas en específico.

La primera alteración fue la disrupción de la capa de fotorreceptores que se definió como una alteración de la línea estructural de los fotorreceptores en su sector externo representado como una disrupción de la continuidad de su estructura (figura N°4). La siguiente alteración retiniana correspondió al quiebre de la EZ, que se definió como la discontinuidad de esta.<sup>29</sup> La tercera alteración retiniana correspondió al adelgazamiento de la ONL+EZ con el fin de determinar disminución de esta como rasgo característico de daño retinal causado por el consumo de HCQ.



**Figura N°4:** Imagen de retina obtenida de OCT-SD, se observa en rojo la disrupción de fotorreceptores. Orlando et al J. Capa de fotorreceptores de la retina (verde) observada mediante imágenes OCT. 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/ISBI.2019.8759581>

Además, se midió utilizando el equipo SPECTRALIS HRA+OCT (*Heidelberg Engineering*) el grosor central y parafoveal temporal de la ONL. Esta capa se aisló vía *software* y su cuantificación se obtuvo de las imágenes obtenidas con el protocolo *posterior pole* y centrada en la fóvea. Los valores se adquirieron en el *thickness map*, utilizando la rejilla *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (figura N°5). Estas cifras fueron recolectadas en una base de datos para su posterior análisis. El valor entregado por 'Center', se consideró como el central mientras que para obtener la medición del grosor parafoveal temporal se utilizó la celda temporal a 3 (mm) del centro.



**Figura N°5:** Imagen OCT OD. Izquierda: mapa de grosor en colores con normativa para la edad del paciente. Derecha: rejilla ETDRS. Círculo interior corresponde a zona foveal, círculo medio corresponde a parafovea y círculo externo corresponde a perifoveal.

#### 4.9 Evaluación de la frecuencia de alteraciones retinianas por HCQ

Para evaluar la frecuencia de los pacientes con alteraciones retinianas causadas por el consumo de HCQ se contabilizó a todos los sujetos que presentaron al menos una de las alteraciones descritas anteriormente. Se utilizaron los siguientes índices matemáticos para la medición de frecuencias de fenómenos en salud.<sup>32</sup>

- **Proporción:** es el cociente en el cual el numerador está incluido en el denominador y expresa la probabilidad de que ocurra un suceso.<sup>33</sup> Se utilizó para comparar el grupo con alteración retiniana respecto al grupo sin alteración, lo que aportó para conocer la importancia que el suceso del numerador (alteración) tiene respecto al total de la muestra estudiada.<sup>34</sup>
- **Razón:** aquel índice que se obtiene al dividir 2 cantidades donde el numerador no incluye al denominador.<sup>35</sup> Se utilizó para calcular la probabilidad de que, ocurra o no, cierta alteración retiniana.<sup>34</sup>

#### 4.10 Clasificación de severidad de alteraciones retinianas

Este estudio clasificó la severidad según la puntuación otorgada por la presencia o ausencia de las alteraciones descritas por Casado et al. (2020), Lally I et al. (2016) y Membreno et al. (2022). A cada alteración se le asignó un puntaje de 1 en caso de estar presente. Por el contrario, la ausencia de alteración correspondió a un puntaje de 0.

Tabla N°2: puntajes otorgados según presencia/ausencia de alteraciones

Observación realizada al OCT-SD	Presente	Ausente
Disrupción de fotorreceptores	1	0
Adelgazamiento de la ONL+EZ	1	0
Quiebre de la EZ	1	0

En base a lo anteriormente señalado se otorgó a cada paciente un criterio de severidad según la sumatoria de los puntajes de los 3 parámetros evaluados (tabla N°3).

Tabla N°3: Clasificación de severidad de alteraciones retinianas observables para este estudio

	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Sumatoria puntajes alteraciones	0	1	2	3

#### 4.11 Clasificación de severidad según el grupo de Cukras.

La presente investigación quiso evaluar la reproductibilidad en Chile del estudio de Membreno et al. (2022), para ello la clasificación solo se realizó en el grupo de pacientes con presencia de quiebre de EZ. De aquí en adelante, para facilitar la

comprensión, esta clasificación de severidad se denominará como “Clasificación severidad según Cukras”.

Las imágenes obtenidas fueron observadas por dos operadores que realizaron las mediciones través del uso de un *caliper* incorporado en el programa del equipo SPECTRALIS HRA+OCT (*Heidelberg Engineering*). El largo en micras de cada zona de disrupción se midió y se obtuvo la sumatoria de sus valores. Con estos resultados, se clasificó cada ojo según el criterio de severidad de Cukras et al., con la finalidad de tener más de un criterio de clasificación de severidad (Tabla N°4).

**Tabla N°4: Clasificación de severidad según el grupo de Cukras**

<b>Clasificación severidad según Cukras</b>	<b>Pérdida EZ</b>
<b>Grupo 1</b>	< 100 (µm)
<b>Grupo 2</b>	[≥100 (µm) , <1 (mm)]
<b>Grupo 3</b>	≥1 (mm)
<b>Grupo 4</b>	Isla foveal ≤ 500 (µm)

#### **4.12 Análisis estadístico:**

Los datos se tabularon en una hoja de cálculo utilizando la herramienta Microsoft Excel (Office 365). Mediante los análisis de regresión logística se calculó *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. La regresión logística del tipo binario y multinomial se realizó con el *software* SPSS versión 23 (IBM Corp) junto con GraphPad *software*. Valores de p fueron calculados mediante la prueba estadística de Chi Cuadrado. Para todos los análisis, se consideró un valor p inferior a 0,05 como estadísticamente significativo.

## 5. Resultados

### Descripción demográfica y del tratamiento farmacológico de la muestra de estudio

A partir de febrero del 2021 y hasta mayo de 2022 se atendió un total de 108 pacientes cuyo diagnóstico LES permitió ser considerados para el presente estudio, de los cuales, 28 no fueron considerados por no cumplir con los criterios de inclusión:

- 4 pacientes extranjeros residentes en Chile
- 1 paciente sin consumo reciente de HCQ (uso extendido de CQ años previo a su inclusión al estudio)
- 16 sin datos niveles de HCQ en sangre
- 7 pacientes sin todas las mediciones necesarias del OCT-SD

Por lo tanto, 80 pacientes fueron utilizados para el análisis comparativo. Se observó que el 91,25% (n = 73) correspondió a mujeres y el 8,75% (n = 7) a hombres. La edad promedio del grupo de pacientes con LES en estudio fue de 39,34. La distribución de edad del grupo de estudio se dividió en 5 categorías por décadas. Todos los pacientes analizados en el estudio provenían de 3 servicios de atención médica distintos de estos 48 fueron derivados de PUC lo que corresponde al 60% del total de los sujetos de estudio, 18 del HCFB alcanzando el 22,5% del grupo en estudio y 14 pacientes que se atendían previamente en el HCUCH que corresponde al 17,5%.

El tiempo de consumo del fármaco se separó en tres grandes grupos según años de consumo de éste. Esta división se realizó en segmentos cada 5 años por el

antecedente de ser un factor de riesgo para retinopatía por HCQ a partir de los 5 años de consumo.<sup>16</sup> (tabla N°5).

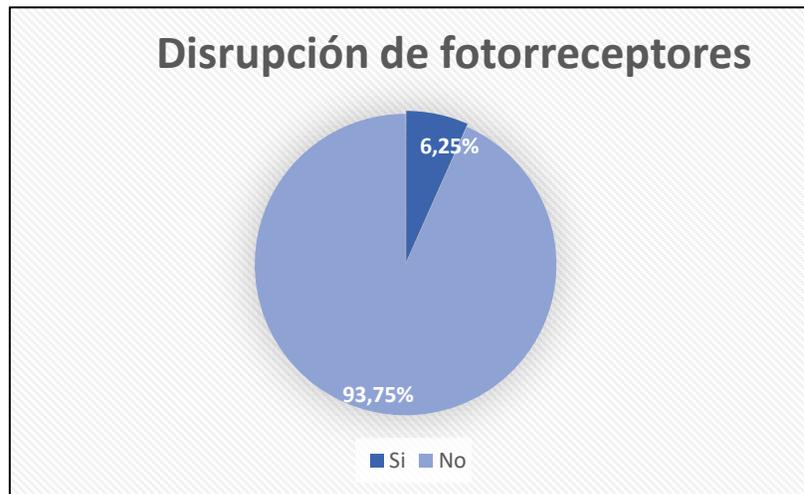
**Tabla N°5: Caracterización demográfica de la población de estudio**

<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>
Mujeres	73 (91,25%)
Hombres	7 (8,75%)
<b>Edad</b>	<b>n (%)</b>
[19-29]	17 (21,25%)
[30-39]	24 (30,00%)
[40-49]	19 (23,75%)
≥50	10 (12,50%)
$\bar{x}$	39,34
<b>Centro de atención</b>	<b>n (%)</b>
PUC	48 (60%)
HFBC	18 (23%)
HCUCH	14 (17%)
<b>Duración tratamiento HCQ (años)</b>	<b>n (%)</b>
≤5	36 (45,00%)
[6-9]	18 (22,50%)
≥ 10	26 (32,50%)
$\bar{x}$	8,12
<b>Valores de concentración de HCQ plasmático (ng/mL)</b>	<b>n (%)</b>
[<100-671]	40 (50,00%)
[683-1521]	30 (37,50%)
[1543-3600]	10 (12,50%)
$\bar{x}$	843,08
<b>Dosis diaria (mg/día)</b>	<b>n (%)</b>
200	60 (75,00%)
300	8 (10,00%)
400	12 (15,00%)
$\bar{x}$	240

## 5.1 Objetivo específico 1 - Describir las alteraciones retinianas observables al OCT-SD en usuarios chilenos con LES en tratamiento con HCQ

### Frecuencia de disrupción de fotorreceptores

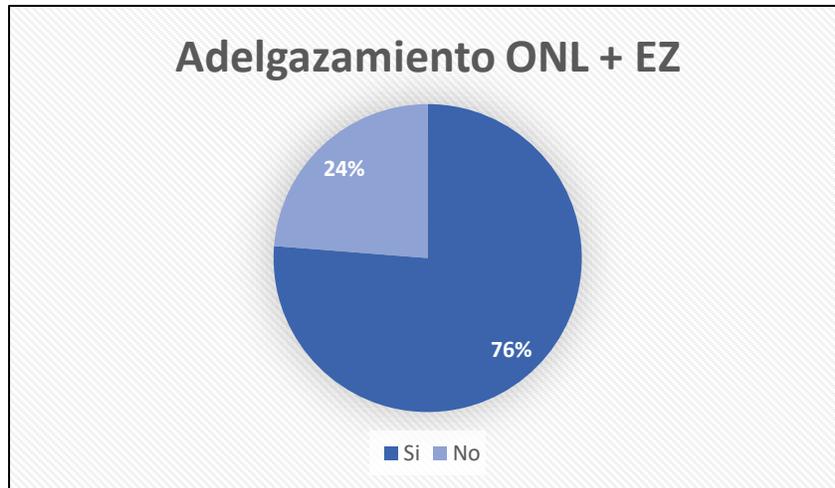
Los resultados obtenidos con relación a la disrupción de fotorreceptores indicó que, del total de ojos evaluados, el 6,25% (n = 10) mostró la presencia de esta alteración en la retina, mientras el 93,75% (n = 150) no la presentó (gráfico N°1).



**Gráfico N°1:** Distribución de los pacientes reclutados en el estudio según presencia o ausencia de disrupción de fotorreceptores determinada a través de OCT-SD. El 93,75% (n = 150) no presentó la alteración, mientras que el 6,25% (n = 10) sí presenta disrupción de fotorreceptores a través de OCT-SD.

### Frecuencia del adelgazamiento de la ONL+EZ

Se identificó un 24% (n = 38) de ojos que mostró adelgazamiento de ONL+EZ y un 76% (n = 122) de ojos que no presentó la alteración (gráfico N°2).



**Gráfico N°2:** Distribución de los pacientes reclutados en el estudio según presencia o ausencia de adelgazamiento de ONL + EZ a través de OCT-SD. El 76% (n = 122) no presentó la alteración, mientras que el 24% (n = 38) si presentó la alteración a través del OCT-SD.

### Frecuencia de quiebre de la EZ

Los resultados obtenidos con relación al quiebre de la EZ indicó que, del total de ojos evaluados, el 8% (n = 13) mostró un quiebre de esta capa retiniana. El 92% (n = 147) no presentó quiebre de la EZ (gráfico N°3).



**Gráfico N°3:** Distribución de los pacientes reclutados en el estudio según presencia o ausencia de quiebre de la EZ a través del OCT-SD. El 92% (n = 147) no presentó la alteración, mientras que el 8% (n = 13) sí la presentó a través del OCT-SD.

## 5.2 Objetivo específico 2 - Clasificar la severidad de las alteraciones retinianas observables al OCT-SD en usuarios chilenos con LES que están en tratamiento con HCQ

### Sistema de clasificación de severidad propuesto en este proyecto

En base al sistema de clasificación de toxicidad asociada a HCQ, se determinó que el 29,37% del total de ojos presentó alguna de las alteraciones descritas. Adicionalmente, se determinó aplicando el sistema de criterios para la clasificación de severidad de esta condición que el 76,60% (n = 36) de los casos corresponden a una severidad leve, el 21,28% (n = 10) a moderada y el 2,12% (n = 1) fueron catalogados como grave (tabla N°6).

Tabla N°6: Clasificación de severidad propuesta en el proyecto

	Leve	Moderado	Grave
Frecuencia	36	10	1
% Total de todos los ojos (160)	22,5%	6,25%	0,625%
% Total de ojos con alteración (47)	76,59%	21,27%	2,12%

## Asociación de la duración, dosis diaria y concentración plasmática de HCQ y edad del paciente con severidad de la toxicidad asociada a HCQ mediante regresión logística

### Severidad leve

Se realizó regresión logística para evaluar variables que se asocian a cada una de las categorías de severidad. Las variables evaluadas fueron el tiempo de uso de HCQ, dosis diaria, niveles plasmáticos de HCQ y edad. En una primera instancia, se evaluó la asociación de estas variables con severidad leve según el sistema de clasificación propuesto en este trabajo. La única variable que presentó un valor p significativo en el análisis fue el nivel plasmático de HCQ ( $p = 0,011$ ). Sin embargo, el valor de OR fue de 1,001, a la vez que su intervalo de confianza fue de [1,000 – 1,002], lo cual sugiere que la asociación de los niveles plasmáticos con la clasificación de severidad leve no es significativa (tabla N°7).

Tabla N°7: Regresión logística binomial para variable de severidad leve

Severidad Leve	p valor	OR	95% I.C para OR
Tiempo de uso HCQ (años)	0,700	1,012	[0,935-1,058]
Niveles plasmáticos HCQ	0,011	1,001	[1,000-1,002]
Dosis diaria de HCQ (mg/día)	0,530	0,995	[0,989-1,001]
Edad	0,150	1,022	[0,990-1,055]

## Severidad moderada

El análisis por regresión logística de aquellos casos con alteraciones retinianas por HCQ de severidad moderada indicó que las variables tiempo de uso (OR = 1,321 [1,093-1,597], p = 0,008) y niveles plasmáticos de HCQ (OR = 1,002 [1,001-1,004], p = 0,04) presentaron una asociación estadísticamente significativa. En contraposición a lo anterior, la edad se presenta como un factor protector contra la severidad moderada según los criterios establecidos en esta propuesta (OR = 0,839 [0,733-0,960], p = 0,230) (tabla N°8).

Tabla N°8: Regresión logística binomial para variable de severidad moderada

Severidad Moderada	p valor	OR	95% I.C para OR
Tiempo de uso HCQ	0,008	1,321	[1,093-1,597]
Niveles plasmáticos HCQ (años)	0,040	1,002	[1,001-1,004]
Dosis diaria de HCQ (mg/día)	0,380	0,989	[0,975-1,003]
Edad	0,230	0,839	[0,733-0,96]

Dado que solo una paciente con LES demostró presentar clasificación grave de alteración retiniana por HCQ, no fue posible realizar un análisis por regresión lineal para este grupo.

## Resultados preliminares

A continuación, se detallan resultados preliminares de algunos análisis que se iniciaron durante el desarrollo de su tesis y que se encuentran en desarrollo como parte del proyecto FONIS en el que se enmarca esta tesis.

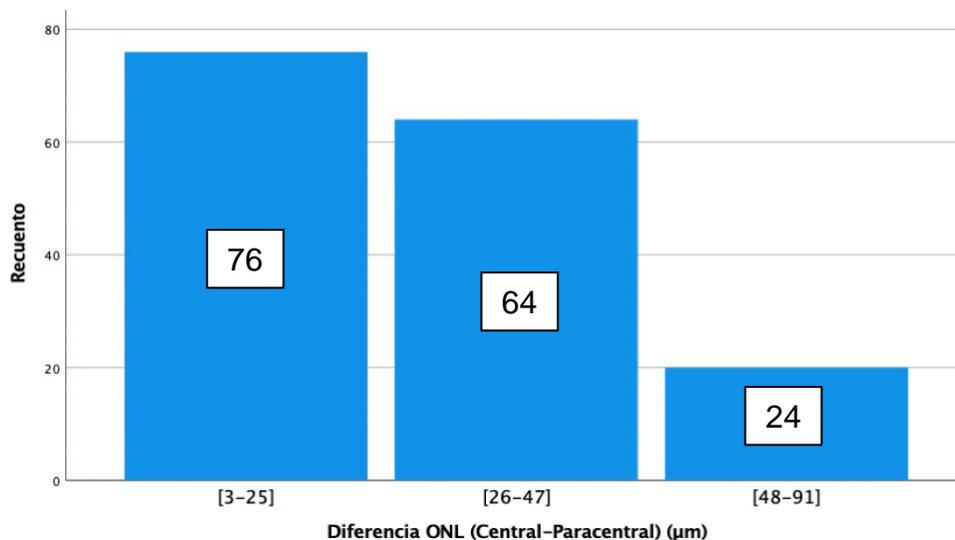
### Caracterización del grosor de diferentes segmentos de la ONL de pacientes con LES

Se midió el valor del grosor central y parafoveal temporal de la ONL en los 160 ojos de la población estudiada sin diferenciar en presencia o ausencia de alteración. De las mediciones se obtuvo la diferencia de ambos segmentos haciendo uso de OCT-SD. Se obtuvo que el promedio de ONL parafoveal temporal fue de 69,09 ( $\mu\text{m}$ ) y el central de 100,51 ( $\mu\text{m}$ ). La diferencia promedio entre los valores centrales y parafoveales de la ONL fue de 31,43 ( $\mu\text{m}$ ) (tabla N°9).

Tabla N°9: Mediciones ONL

	ONL Parafoveal Temporal ( $\mu\text{m}$ )	ONL central ( $\mu\text{m}$ )	Diferencia ONL central-parafoveal ( $\mu\text{m}$ )
<b>Promedio</b>	69,09	100,51	31,43
<b>Máximo</b>	94	139	81
<b>Mínimo</b>	33	44	3
<b>Desviación estándar</b>	11,12	17,15	16,43

Se presentan a continuación los valores de las diferencias del grosor central y parafoveal de la ONL clasificados en terciles para facilitar el análisis. Con respecto a lo encontrado al evaluar la diferencia en micras del grosor central con el parafoveal, se obtuvo que un 47,5% (n = 76) de ojos presentó una diferencia entre 3 y 25 ( $\mu\text{m}$ ), el 40% (n = 64) presentó una diferencia entre 26 y 47 ( $\mu\text{m}$ ), y finalmente el 12,5% (n = 20) presentó una diferencia entre 48 y 91] ( $\mu\text{m}$ ) (gráfico N°4).



**Gráfico N°4:** Distribución de los pacientes reclutados en el estudio según diferencia de ONL central y parafoveal temporal. El (n = 76) presentó una diferencia de [3-25] ( $\mu\text{m}$ ), el (n = 64) una diferencia de [26-47] ( $\mu\text{m}$ ) y el (n = 20) una diferencia de [48-91] ( $\mu\text{m}$ )

### **Distribución de los pacientes con LES afectados por toxicidad asociada a HCQ de acuerdo a los criterios de severidad según Cukras et al.**

Se clasificó los ojos evaluados según el criterio establecido por el grupo de Cukras et al. De los ojos evaluados con disrupción de EZ, el 84,61% (n = 11)

correspondió al grupo 2 de severidad y el 15,39% (n = 2) al grupo 3. No se encontró pacientes para el grupo 1 y 4 en la actual población de estudio (tabla N°10).

**Tabla N°10: Resultados clasificación de severidad según Cukras et al**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>Grupo 4</b>
<b>Frecuencia</b>	0	11	2	0
<b>% Total de todos los ojos</b>	0%	6,87%	1,25%	0%
<b>% Total de todos los ojos con disrupción</b>	0%	84,61%	15,39%	0%

**5.3 Objetivo específico 3 - Describir las posibles asociaciones entre distintas variables tales como: tiempo de uso de HCQ, niveles plasmáticos de HCQ en sangre, en las alteraciones retinianas observables al OCT-SD**

**El rango etario no se asocia a la disrupción de fotorreceptores entre pacientes LES con alteración asociada a HCQ**

La edad promedio de los pacientes afectados fue de 38,4 años. Se observó que el 40% (n = 4) de ojos con disrupción correspondió a sujetos con edades entre 19-29 años, el 20% (n = 2) correspondió al rango 30-39 años, el 10% (n = 1) a aquellos entre 40 y 49 años y el 30% (n = 3) a aquellos con una edad mayor o igual a 50 años (tabla 12). No se encontró una asociación entre la disrupción de fotorreceptores y el rango etario en los pacientes con alteración asociada a HCQ (p = 0,29).

## **La duración del tratamiento con HCQ se asocia a la disrupción de fotorreceptores**

De los ojos con alteraciones retinianas, el 70% (n = 7) correspondió a usuarios con una duración del tratamiento con HCQ mayor o igual a 10 años, el 20% (n = 2) a sujetos en tratamiento con una duración entre 6 y 9 años, y el 10% (n = 1) estuvo en tratamiento hace 5 años o menos. El análisis de estos datos indica que existe una asociación significativa entre la duración del tratamiento de HCQ dividido los niveles mencionados anteriormente y la disrupción de fotorreceptores ( $p = 0,023$ ) (tabla N°12).

## **Valores plasmáticos de HCQ se asocian a la disrupción de fotorreceptores**

Del total de ojos con disrupción, el 20% (n = 2) resultó estar en el rango de niveles plasmáticos bajos de HCQ (<100-671 ng/ml), el 80% (n = 8) de los usuarios restantes se ubicó en niveles plasmáticos medios de HCQ ([683-1521 ng/ml]). A través del análisis de estos datos se observó que los niveles plasmáticos de HCQ presentan una asociación con la disrupción de fotorreceptores ( $p = 0,015$ ). (tabla N°12)

## **Dosis diaria de los pacientes con LES usuarios de HCQ que presentaron disrupción de fotorreceptores.**

Se observó que el 100% (n = 10) de ojos con alteración consumió 200 mg/día de HCQ (tabla N°12). Cabe señalar que el grupo de pacientes que consume 200

mg/día al momento de la cita corresponde al grupo mayoritario (75% del total de pacientes evaluados durante este proyecto), de los cuales el 16,67% (10 de 60) presentaron este tipo de alteración retiniana ( $p = 0,169$ ) (tabla N°5).

**Tabla N°12: asociación de sujetos con y sin disrupción de fotorreceptores.**

	Presente n (%)	Ausente n (%)	p
<b>Disrupción de fotorreceptores</b>	10 (6,25%)	150 (93,75%)	
<b>Edad (años)</b>			<b>0,29</b>
[19-29]	4 (40,00%)	32 (21%)	
[30-39]	2 (20,00%)	52 (34,66%)	
[40-49]	1 (10,00%)	39 (26%)	
≥50	3 (30,00%)	27 (18%)	
$\bar{x}$	38,4	39,5	
<b>Duración tratamiento HCQ (años)</b>			<b>0,023</b>
≤5	1 (10,00%)	71 (47,33%)	
[6-9]	2 (20,00%)	34 (22,66%)	
≥ 10	7 (70,00%)	45 (30%)	
$\bar{x}$	13,5	7,7	
<b>Valores de concentración de HCQ plasmático (ng/mL)</b>			<b>0,015</b>
[<100-671]	2 (20,00%)	78 (52%)	
[683-1521]	8 (80,00%)	52 (34,66%)	
[1543-3600]	0 (0,00%)	20 (13,33%)	
$\bar{x}$	863,9	918,7	
<b>Dosis diaria (mg/día)</b>			<b>0,169</b>
200	10 (100,00%)	110 (73,33%)	
300	0%	16 (10,66%)	
400	0%	24 (16%)	

### **El rango etario se asocia al adelgazamiento de la ONL+EZ**

El promedio de edad de este grupo fue de 38,4 años. Se procedió a determinar asociaciones entre distintas variables relacionadas con el uso de HCQ y la edad del paciente con la presencia de adelgazamiento de ONL+EZ. Se obtuvo que el 5,25% (n = 2) correspondió a ojos pertenecientes al rango etario entre 19 y 29 años, el 21% (n = 8) correspondió al rango etario entre 30-39, el 47,36% (n = 18) al rango etario entre 40 y 49 años, el 26,31% (n = 10) se encontró en el rango de edad igual o mayor a 50. Al someter a análisis estos datos se obtuvo que el rango etario presenta una asociación significativa con el adelgazamiento de ONL+EZ ( $p = 0,019$ ) (tabla N°13).

### **El tiempo de uso de HCQ no se asocia al adelgazamiento de la ONL+EZ**

Se obtuvo que de los ojos alterados el 36,84% (n = 14) se encontró en pacientes con un tiempo de uso menor o igual a 5 años. Aquellos usuarios con una duración de tratamiento entre 6 y 9 años resultó ser de 26,31% (n = 10) y por último los ojos con una duración de tratamiento mayor o igual a 10 años resultó de 36,84% (n = 14). Al someter a análisis estos datos se obtuvo que el tiempo de uso de HCQ no presenta una asociación significativa con el adelgazamiento de ONL+EZ ( $p = 0,51$ ) (tabla N°13).

## **Valores plasmáticos de HCQ se asocian al adelgazamiento del grosor de la ONL+EZ**

Se observó que el 36,84% (n = 14) correspondió a aquellos ojos pertenecientes a “niveles plasmáticos bajos de HCQ” (<100-671 ng/ml)]. El 26,31% (n = 10) a usuarios con “niveles plasmáticos medios de HCQ” ([683-1521 ng/ml]) y el 36,84% (n = 14) a usuarios con “niveles plasmáticos altos de HCQ” ([1543-3600 ng/ml]). Al someter a análisis estos datos se obtuvo que los valores plasmáticos de HCQ presentan una asociación significativa con el adelgazamiento de ONL+EZ ( $p = 0,01$ ) (tabla N°13).

## **No hay asociación entre dosis diaria de HCQ y el adelgazamiento de ONL+EZ**

Se obtuvo que un 78,94% (n = 30) de los ojos correspondió a usuarios que consumieron 200 mg/día, el 10,52% (n = 4) correspondió a una dosis diaria de 300 mg/día y un 10,52% (n = 4) a una dosis diaria de 400 mg/día. Se analizó estos datos y se obtuvo que la dosis diaria de HCQ no presenta asociación significativa con el adelgazamiento de ONL+EZ ( $p = 0,3$ ) (tabla N°13).

Tabla N°13: asociación de sujetos con y sin adelgazamiento de ONL+EZ.

	Presente n (%)	Ausente n (%)	p
<b>Adelgazamiento ONL + EZ</b>	38 (24,00%)	122 (76%)	
<b>Edad (años)</b>			<b>0,019</b>
[19-29]	2 (5,26%)	32 (26,22%)	
[30-39]	8 (21,00%)	44 (36,06%)	
[40-49]	18 (47,36%)	24 (19,67%)	
≥50	10 (26,31%)	22 (18,03%)	
$\bar{x}$	38,4	37,4	
<b>Duración tratamiento HCQ (años)</b>			<b>0,51</b>
≤5	14 (36,84%)	58 (47,54%)	
[6-9]	10 (26,31%)	26 (21,31%)	
≥ 10	14 (36,84%)	38 (31,14%)	
$\bar{x}$	8,8	7,9	
<b>Valores de concentración de HCQ plasmático (ng/mL)</b>			<b>0,01</b>
[<100-671]	14 (36,84%)	64 (52,45%)	
[683-1521]	10 (26,31%)	48 (39,34%)	
[1543-3600]	14 (36,84%)	10 (8,19%)	
$\bar{x}$	1205	828,4	
<b>Dosis diaria (mg/día)</b>			<b>0,3</b>
200	30 (78,94%)	92 (75,40%)	
300	4 (10,52%)	10 (8,19%)	
400	4 (10,52%)	20 (16,39%)	

Los resultados de asociación respecto al grupo con y sin quiebre de la EZ fueron los siguientes:

### **El rango etario se asocia al quiebre de la EZ**

El promedio de edad de ojos con alteración correspondió a 37,9 años. Se observó que el 30,76% (n = 4) de los sujetos con alteración resultó estar en edades entre 40-49 años, el 46,15% (n = 6) en edades entre 30-39 y el 23,07% (n = 3) fue de sujetos entre 19-29 años. Se analizó estos datos y se obtuvo que el rango etario presenta asociación significativa con el quiebre de la EZ (p = 0,01) (tabla N°14).

### **La duración del tratamiento de HCQ se asocia al quiebre de la EZ**

Se observó que el 76,97% de ojos con alteración correspondió a usuarios con una duración de tratamiento mayor o igual a 10 años (n = 10), el 23,07% restante correspondió a usuarios con duración de tratamiento entre 6 y 9 años (n = 3). Se analizó estos datos y se obtuvo que la duración del tratamiento con HCQ presenta asociación significativa con el quiebre de la EZ (p = 0,001) (tabla N°14).

### **Valores plasmáticos de HCQ se asocian al quiebre de la EZ**

Se obtuvo que de los ojos alterados el 15,38% correspondió a ojos de usuarios con “niveles plasmáticos bajos de HCQ” ( $[<100-671 \text{ ng/ml}]$ ) (n = 2). El 38,46% a ojos de pacientes con niveles plasmáticos medios de HCQ” ( $[683-1521 \text{ ng/ml}]$ ) (n = 5) y el 46,15% correspondió a ojos de pacientes con niveles plasmáticos altos de HCQ” ( $[1543-3600 \text{ ng/ml}]$ ) (n = 6). A través del análisis de estos datos se observó que los niveles plasmáticos de HCQ presentan una asociación con el quiebre de la EZ (p = 0,001) (tabla N°14).

## La dosis diaria de HCQ no se asocia con el quiebre de la EZ

De los ojos con alteración el 84,61% (n = 11) correspondió a usuarios con dosis diarias de 200 mg/día, mientras que el 15,38% (n = 2) perteneció a usuarios con dosis de 300 mg/día.). A través del análisis de estos datos se observó que la dosis diaria de HCQ no presenta asociación significativa respecto al quiebre de la EZ (p = 0,23) (tabla N°14).

Tabla N°14: asociación de sujetos con y sin quiebre de EZ.

	Presente n (%)	Ausente n (%)	p
<b>Quiebre de EZ</b>	13 (8,2%)	147 (91,8%)	
<b>Edad (años)</b>			<b>0,01</b>
[19-29]	3 (23,07%)	33 (22,44%)	
[30-39]	6 (46,15%)	48 (32,65)	
[40-49]	4 (30,76%)	36 (24,48)	
≥50	0,00%	30 (20,40%)	
$\bar{x}$	37,9	39,4	
<b>Duración tratamiento HCQ (años)</b>			<b>0,001</b>
≤5	0,00%	72 (48,97%)	
[6-9]	3 (23,07%)	33 (22,44%)	
≥ 10	10 (76,97%)	42 (28,57%)	
$\bar{x}$	11,6	7,7	
<b>Valores de concentración de HCQ plasmático (ng/mL)</b>			<b>0,001</b>
[<100-671]	2 (15,38%)	78 (53,06%)	
[683-1521]	5 (38,46%)	55 (37,41%)	
[1543-3600]	6 (46,15%)	14 (9,52%)	
$\bar{x}$	1391,6	900,3	
<b>Dosis diaria (mg/día)</b>			<b>0,23</b>
200	11 (84,61%)	109 (74,14%)	
300	2 (15,38%)	14 (9,52%)	
400	0,00%	24 (16,32%)	

## 6. Discusión

En la actual investigación, la frecuencia de mujeres con LES fue de 91,25%, con una relación Mujer/Hombre de 10:1, lo que coincide con estudios epidemiológicos sobre el LES por Bordenave et al., (2012)<sup>36</sup> indican que esta patología se observa mayoritariamente en mujeres. La edad promedio obtenida en este estudio fue 39,4, comparable con lo reportado en estudios epidemiológicos en Paraguay realizado por Bordenave et al., (2012)<sup>36</sup> donde se obtuvo una edad promedio de 41 años. Dada la proximidad en la proporción y edad del grupo de pacientes con LES en estudio y la descrito previamente, esta muestra de pacientes es representativa de la población de pacientes con LES en general.

Sobre los resultados de caracterización del tratamiento de pacientes LES, se encontró que la mayoría de estos individuos estaba en el rango de tiempo de uso de  $\leq 5$ . La evidencia actual señala como factor de riesgo para toxicidad ocular un tiempo de uso de HCQ mayor o igual a 5 años<sup>15</sup>, por lo que era esperable obtener una baja frecuencia de ojos con alteración debido al impacto que tiene el tiempo de uso en el desarrollo de alteraciones retinianas. Para evitar esto, se sugiere un cambio en la metodología que contemple a usuarios con un tiempo de uso  $\geq 5$  años. El promedio de tiempo de uso de HCQ del grupo en estudio fue de 8,12 años, lo que está por debajo del promedio comparado al estudio realizado por Otero V et al., (2020)<sup>38</sup> que fue de 12,5 años. Estas diferencias en el tiempo de uso de HCQ podrían causar diferencias entre estudios en cuanto a las frecuencias observadas de alteraciones retinianas asociadas al fármaco.

Del total de sujetos que participó en la investigación, solo un 6,25% presentó disrupción de fotorreceptores. Según Marmor et al., (2016)<sup>23</sup> esta alteración retiniana corresponde a un tipo de daño temprano causado por la toxicidad ocular asociada al consumo de HCQ.<sup>24</sup> Por otro lado, aún no hay estudios que indiquen incidencia o prevalencia de la disrupción de fotorreceptores en relación a otras variables propias de los sujetos afectados por el LES como lo es la cantidad de años de consumo de HCQ, la dosis acumulada y dosis diaria.

El 23,8% de la población estudiada presentó disminución de ONL+EZ. No se comparó con otros resultados, como por ejemplo los expuestos por Ugwuegbu y Uchida et al., (2019)<sup>39</sup> debido a la diferencia metodológica en las mediciones obtenidas, las que correspondieron principalmente a ONL/EZ más otras capas retinianas tales como: *Henle Fiber Layer* (HFL) y EPR que no fueron consideradas para esta investigación. Lo que sugiere que ambos métodos podrían ser complementarios, ya que no hay evidencia que uno detecte mejor la toxicidad que otro. No se encontró evidencia sobre el adelgazamiento de estas capas en conjunto y su relación con otras variables.

Respecto al quiebre de EZ, se obtuvo que el 8,2% de los ojos estudiados presentó esta alteración, lo que es completamente opuesto al resultado obtenido por Cukras et al., (2022)<sup>31</sup> en su investigación que fue del 84%. Esto se podría deber a que se trabajó con pacientes con alteración y pacientes sin alteración en un mismo grupo de estudio, en cambio Cukras et al., (2022)<sup>31</sup> estudió solo pacientes con toxicidad por HCQ.

La severidad más frecuente en la población chilena con alteración fue del tipo leve (76,59%) La alteración retiniana que se encontró con mayor frecuencia en ojos clasificados leves fue disminución ONL+EZ, mientras que la alteración con mayor frecuencia en ojos moderados fue quiebre de EZ. No existe en la actualidad un *standard* para la clasificación de severidad de alteraciones retinianas asociadas al consumo de HCQ, por lo que los resultados obtenidos para cada clasificación no pueden ser comparados, por lo que esta investigación servirá para futuras comparaciones.

Para la replicación de la clasificación de severidad según Cukras et al., (2022)<sup>31</sup>, se detectaron ciertas dificultades en la ejecución de este método, debido a la complejidad del proceso. Así mismo, la medición de la disrupción de EZ sólo fue posible mediante *caliper*, lo que indujo a mediciones imprecisas, impidiendo así un resultado objetivo. La finalidad de replicar esta clasificación fue ir más allá en la identificación de severidad en la población chilena. El estudio actual deja en evidencia la necesidad de crear un protocolo consensuado por especialistas y de libre acceso con el cual se pueda obtener la mayor cantidad de mediciones automatizadas y así disminuir el error y obtener resultados confiables, logrando contribuir al diagnóstico clínico.

Se observó en la tabla N°9, que el promedio de diferencia ONL parafoveal – central fue de 31,43 ( $\mu\text{m}$ ). No se comparó con otros resultados, como por ejemplo los expuestos por Ugwuegbu y Uchida et al., (2019)<sup>39</sup> por la diferencia en la obtención de mediciones y además por realizar la comparación de la ONL central respecto a otras zonas no evaluadas en este estudio.

Al realizar relaciones respecto a la disrupción de fotorreceptores, se obtuvo como resultado que las únicas significativas fueron los niveles plasmáticos ( $p = 0,015$ ) y el tiempo de uso de HCQ ( $p = 0,023$ ). Según RCOPHTH el tiempo de uso  $\geq 5$  está catalogado como un factor de riesgo principal para el desarrollo de toxicidad ocular.<sup>15</sup> Marmor et al., (2016)<sup>23</sup> señaló que la disrupción de fotorreceptores corresponde al daño primario causado por toxicidad, por lo tanto se recomienda al profesional a cargo, enfatizar sobre estas variables en el grupo con esta alteración.

Se obtuvo una asociación significativa entre el adelgazamiento de ONL+EZ y los niveles plasmáticos de HCQ ( $p = 0,01$ ). Este resultado no se comparó con la literatura, debido a que aún no hay estudios que asocien niveles plasmáticos de HCQ con esta alteración retiniana, al ser esta una asociación significativa se sugiere considerar los niveles plasmáticos como posible factor de adelgazamiento, lo que abre la posibilidad de generar un protocolo que considere la medición de estos valores de forma rutinaria.

La tabla N°14 mostró que existe una relación significativa entre el tiempo de uso de HCQ y el quiebre de la EZ. Esto indica que la integridad de la EZ debiera ser uno de los parámetros a supervisar en los procedimientos de *screening* clínico para pacientes con LES que consumen HCQ por tiempos prolongados.

Al relacionar los niveles plasmáticos de HCQ con pacientes alterados (sin importar la severidad) se obtuvo una asociación significativa ( $p = 0,001$ ). Se observó la distribución de este grupo respecto a los de niveles plasmáticos de HCQ, obteniendo un resultado homogéneo. Al analizar este resultado se puede concluir que no es

posible confirmar la hipótesis establecida, es decir, que mayores niveles plasmáticos de HCQ se asocian a alteraciones retinianas observables al OCT-SD, debido a que no se encontró agrupación de los ojos afectados con los niveles plasmáticos de HCQ más altos. Esto puede estar dado por una posible multifactorialidad de causas que no se contemplaron en el diseño de esta investigación. En dos de las tres alteraciones retinianas evaluadas, se encontró que el promedio de HCQ plasmático fue mayor en el grupo de ojos alterados que sin alteración, lo que confirma la refutación de la hipótesis, ya que se esperaba observar mayores niveles plasmáticos en todos los grupos con alteración.

La novedad metodológica empleada en este estudio radicó en la agrupación de distintas alteraciones retinianas causadas por HCQ descritas por distintos autores, lo que permitió evidenciar en conjunto lo que se había estudiado de forma aislada en el pasado y así obtener una valoración más profunda de estas alteraciones.

#### **Limitaciones para este estudio:**

No todos los sujetos de investigación que fueron invitados a participar aceptaron. La falta de algunos datos clínicos como el valor plasmático de HCQ redujo la cantidad de sujetos de estudio, lo que disminuyó el tamaño poblacional.

No toda la información proporcionada por la ficha de atención oftalmológica fue considerada para los análisis realizados en esta investigación. La falta del *software* utilizado por Cukras et al., cuyo carácter de uso exclusivo, impidió una medición objetiva y automatizada, lo que obligó a la utilización de mediciones subjetivas sujetas a errores en la recolección de datos.

## 7. Conclusión

En la población de estudio de un total de 80 personas con LES que consumen HCQ en Chile (160 ojos), se obtuvo que el 29,37% presentó alguna alteración retiniana observable al OCT-SD. De este 29,37% de ojos afectados, su clasificación de severidad indicó un 22,5% de casos leves, un 6,25% de casos moderados y un 0,625% de casos graves respecto al total de pacientes en estudio. Esta evidencia indica la necesidad de continuar mejorando y actualizando el cribado a usuarios que consumen HCQ para así pesquisar la mayor cantidad de casos leves y así evitar su progresión a estadios más graves.

La utilización de OCT-SD es una gran herramienta para el tamizaje y control de las alteraciones en la retina causadas por el consumo de HCQ, pero aún se encuentran limitaciones. Por ejemplo, aún no existe un protocolo que permita automatizar las mediciones y así poder obtener datos objetivos por parte de los profesionales encargados de la salud visual y que así los resultados no dependan exclusivamente de un especialista en retina.

Existe una asociación significativa entre la cantidad de años de consumo de HCQ y las alteraciones retinianas observables al OCT-SD en población chilena, lo que coincide con lo encontrado en la literatura. Asimismo, la única alteración que no mostró esta relación correspondió al adelgazamiento de ONL+EZ.

Los análisis cualitativos fueron realizados por un oftalmólogo especialista en retina, de lo que se concluye la necesidad de crear una herramienta automatizada que

permita obtener medidas de forma objetiva para así poder convertirse en el *gold standard* para identificar el adelgazamiento y quiebre de estas capas retinianas.

Se concluye la necesidad de monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco para determinar los rangos en donde este sea 'oftalmológicamente seguro' antes de que pueda producir alteraciones retinianas, debido que se encontró que todas las relaciones obtenidas fueron significativas en cada una de las alteraciones retinianas estudiadas. Se abre la posibilidad a nuevos estudios para que continúen investigando cómo esta variable afecta en la frecuencia y severidad las alteraciones retinianas.

## 8. Referencias

1. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio*. 2008;14(05-06): 211-223.
2. Yazdany J, Manno R, Hellmann DB, Imboden JB. Lupus eritematoso sistémico. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. *Diagnóstico clínico y tratamiento 2021*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021
3. MINSAL. Guía Clínica AUGE: Lupus Eritematoso Sistémico [Internet]. Ministerio de Salud. Santiago, Chile; 2013. p. 12. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Lupus.pdf>
4. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*. 2015;24(6):536-545.
5. Scolnik M, Soriano ER (2016) Epidemiology of Lupus in Latin America. *Lupus Open Access* 1: 110.
6. MINSAL. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia. DISPONIBLE. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/lupus.pdf>
7. Hu Changfeng , Lu Lu, Wan Jie-Ping\*, Wen Chengping \*, The Pharmacological Mechanisms and Therapeutic Activities of Hydroxychloroquine in Rheumatic and Related Diseases, *Current Medicinal Chemistry* 2017;24.
8. Marmor MF, Melles RB. Hydroxychloroquine and the Retina. *JAMA*. 2015;313(8):847-8.
9. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1993;23(2, Supplement 1):82-91.

10. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, Le Guern V, et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015;49(3):317-26.
11. RODRÍGUEZ GIL R, MIRANDA CABRERA MJ, ACOSTA ACOSTA B, SOLE GONZÁLEZ L, DELGADO MIRANDA JL, ÁLVAREZ MARÍN J. Ocular toxicity of antimalarial drugs. Demographic characterization in our series of patients. *Sociedad Canaria de Oftalmología*. Disponible : <https://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista26/26sco14.html>
12. Yannuzzi LA. *Retinal Atlas*. Elsevier Health Sciences; 2010.
13. J. Fernando Arévalo, Carlos A. Agüero, Carlos W. Arzabe, Alejandro Lavaque, Natalia Ramón, José Antonio Roca. *RETINA* 2019.
14. Melles RB, Marmor MF. Pericentral Retinopathy and Racial Differences in Hydroxychloroquine Toxicity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):110-6.
15. Uy C, Iqbal M, Thapa S, Youngstein T. Adherence to new Royal College of Ophthalmology guidance for hydroxychloroquine retinal screening in rheumatology patients. *Clinical medicine (London, England)*. 2020;20(Suppl 2):s93-s4.
16. Lee MG, Kim SJ, Ham D-I, Kang SW, Kee C, Lee J, et al. Macular Retinal Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness in Patients on Hydroxychloroquine Therapy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(1):396-402.
17. de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of Damage in Progressive Hydroxychloroquine Retinopathy On and Off the Drug: Inner Versus Outer Retina, Parafovea Versus Peripheral Fovea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(5):3415-26.
18. Marmor MF. Comparison of Screening Procedures in Hydroxychloroquine Toxicity. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(4):461-9.

19. Lamirel C. Optical Coherence Tomography. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2014. p. 660-8.
20. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical coherence tomography (OCT): Principle and technical realization. En: High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 59–85.
21. Schuman J. S. (2008). Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). Transactions of the American Ophthalmological Society, 106, 426–458.
22. OFTOMED. Spectralis Sistema Completo OCT+HRA OFTOMED: OFTOMED; 2021
23. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386-94.
24. 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. 2013;131(9):1187-97.
25. Grassmann F, Bergholz R, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BHF. Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy). BMC Ophthalmology. 2015;15(1):18.
26. Casado A, López-de-Eguileta A, Fonseca S, Muñoz P, Demetrio R, Gordo-Vega MA, et al. Outer Nuclear Layer Damage for Detection of Early Retinal Toxicity of Hydroxychloroquine. 2020;8(3):54.
27. Lally, D. R., Heier, J. S., Baumal, C., Witkin, A. J., Maler, S., Shah, C. P., Reichel, E., Waheed, N. K., Bussell, I., Rogers, A., & Duker, J. S. (2016). Expanded spectral domain-OCT findings in the early detection of hydroxychloroquine retinopathy and changes following drug cessation. International journal of retina and vitreous, 2, 18.

28. Garrity ST, Jung JY, Zambrowski O, Pichi F, Su D, Arya M, et al. Early hydroxychloroquine retinopathy: optical coherence tomography abnormalities preceding Humphrey visual field defects. 2019;103(11):1600-4.
29. Cukras C, Huynh N, Vitale S, Wong WT, Ferris FL 3rd, Sieving PA. Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):356-66.
30. Uslu H, Gurler B, Yildirim A, Tatar MG, Aylin Kantarcı F, Goker H, et al. Effect of Hydroxychloroquine on the Retinal Layers: A Quantitative Evaluation with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016:8643174.
31. Membreno RF, De Silva T, Agrón E, Keenan TD, Cukras CA. Quantitative analysis of optical coherence tomography imaging in patients with different severities of hydroxychloroquine toxicity. 2022:bjophthalmol-2021-319197
32. Puig Manresa J, Fernández de Sanmamed Santos MJ, Martínez Cantarero C. ¿Cómo están de enfermos mis pacientes? *Atención Primaria*. 1996;17(8):531-41.
33. Fuentes Ferrer ME, Prado González Nd. Medidas de frecuencia y de asociación en epidemiología clínica. *Anales de Pediatría Continuada*. 2013;11(6):346-9.
34. Fajardo-Gutiérrez A. Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto [Measurement in epidemiology: prevalence, incidence, risk, impact measures]. *Rev Alerg Mex*. 2017 Jan-Mar;64(1):109-120.
35. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010;39(4):25768.
36. Bordenave L, Torres de Taboada E, Montiel-Jarolín D. Lupus eritematoso sistémico en varones: características clínicas e inmunológicas *J Revista del Nacional (Itauguá)*. 2012;4:21-6.

37.Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus*. 2002;11(11):722-729.

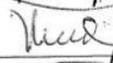
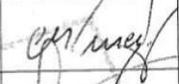
38.Vázquez-Otero I, Medina-Cintrón N, Arroyo-Ávila M, González-Sepúlveda L, Vilá LM. Clinical impact of hydroxychloroquine dose adjustment according to the American Academy of Ophthalmology guidelines in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*.

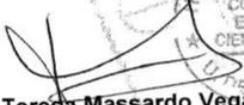
39.Ugwuegbu O, Uchida A, Singh RP, Beven L, Hu M, Kaiser S, et al. Quantitative assessment of outer retinal layers and ellipsoid zone mapping in hydroxychloroquine retinopathy. 2019;103(1):3-7

## 9. Anexos

Anexo N°1: Carta de asistencia a sesión de comité ético científico.

### ASISTENCIA A SESION COMITE ETICO CIENTIFICO

NOMBRE	ESPECIALIDAD	CARGO	FIRMA
Dra. Ana María Madrid Silva.	Gastroenteróloga	Integrante	
Dr. Sergio Valenzuela Puchulu	Ginecólogo	Integrante	
Sra. Rina Sepúlveda Alfaro	Asesoría Jurídica	Integrante	—
Dr. Juan Carlos Prieto Domínguez	Cardiólogo	Integrante	se excusa
Dra. Gloria López Stewart	Endocrinóloga	Integrante	
Dr. Juan Jorge Silva	Cirujano	Integrante	
Dra. Verónica Araya	Endocrinóloga	Secretaria	
Dr. Melchor Lemp	Neurocirujano	Integrante	
Sr. Mauricio Venegas	Bioquímico	Integrante	
Sra. Ginette Zuñiga	Miembro de la comunidad	Integrante	

  
Teresa Massardo Vega  
Presidente del Comité Ético Científico  
Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Miércoles 06 de noviembre de 2019

**Anexo N°2 acta de aprobación N°70.**

**ACTA DE APROBACION N° 070**

Santiago, 06 de noviembre de 2019.

El Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dra. Ana María Madrid S. Médico Gastroenterólogo. Vicepresidente  
Dr. Sergio Valenzuela P. Médico Gineco-Obstetra  
Dr. Juan Carlos Prieto D. Médico Farmacología Clínica  
Srta. Rina Sepúlveda A. Abogado.  
Dra. Gloria López Stewart. Médico Endocrinóloga.  
Dra. Teresa Massardo Vega. Médico Cirujano.  
Dr. Juan Jorge Silva. Médico Cirujano.  
Dra. Aida Verónica Araya. Médico Endocrinóloga.  
Dr. Melchor Lemp Miranda. Médico Neurocirujano.  
Sr. Mauricio Venegas Santos. Bioquímico.  
Sra. Ginette Zúñiga Navarrete. Miembro de la comunidad.

Ha analizado el proyecto "**Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxycloquina en pacientes con lupus: estudio multicéntrico para generar recomendaciones clínicas nacionales**", cuyo investigador principal es el Dr. Cristian Urzúa Salinas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Participa como investigadora responsable de proyecto, la Dra. Loreto Cuitiño Tride, del Servicio de Oftalmología. El proyecto será realizado en este mismo servicio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Para estos efectos se tuvo a la vista los siguientes documentos:

- Carta de presentación a Comité.
- Formulario de Solicitud de Evaluación de Proyecto de Investigación.
- Carta de Compromiso del investigador.
- Curriculum vitae del investigador.
- Presentación de Proyecto Versión 1.0, fechado 21 de octubre de 2019.
- Consentimiento Informado Pacientes con LES Versión 1.0, fechado 21 de octubre de 2019.
- Ficha Índice de Actividad del LUPUS Eritematoso Sistémico. SLEDAI.
- Anexo 3 Ocular Surface Index (OSDI).
- Anexo 4 Escala NEI VFQ-25.
- Cuestionario sobre la función visual – 25.

El Proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres humanos CIOMS 2002, de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de ICH y Normativa Nacional Vigente.

**a) Carácter de la población estudiada**

Terapéutica.

**b) Utilidad del Proyecto**

Adecuada.

**c) Riesgos**

Sin riesgos.

**d) Beneficios**

Adecuados.

**e) Confidencialidad del Estudio**

El investigador principal asegura la confidencialidad de todos los datos.

Por lo tanto, el Comité estima que el Estudio propuesto estuvo bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores. El consentimiento informado es adecuado en forma y fondo.

**En virtud de las consideraciones anteriores, el Comité otorga la Aprobación Ética del estudio propuesto en sesión ordinaria del día 06 de noviembre de 2019, la que se extiende por un plazo de 12 meses a contar de esta fecha. Se adjunta nómina de los integrantes del Comité presentes en la sesión y Declaración de Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.**

**Se debe tener presente que se debe realizar:**

- Envío para aprobación o toma de conocimiento de nueva documentación relacionada al estudio.
- Cambio en los Delegados del Director de la Institución.
- Notificación de reacciones adversas serias o no serias, en que las serias deben ser notificadas en un plazo de 72 horas hábiles de ocurrido el evento.
- Enviar anualmente avances del Proyecto.
- Solicitud de Extensión de plazo de aprobación.
- Enviar Informe Final del Proyecto.

**Los ítems mínimos que deben contener los informes semestrales y finales, son los siguientes:**

- Cumplimiento de los objetivos

- Numero de Sujetos enrolados
- Número y motivo de los sujetos que abandonan o se retiran

Saluda atentamente a Ud.

  
Teresa Massardo Vega  
Presidenta del Comité Ético Científico  
Hospital Clínico de la Universidad de Chile

**DECLARACION DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLINICAS**

En conformidad a lo solicitado, cumplo con informarle que el Comité Ético Científico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, está organizado, actúa y emite sus dictámenes, en pleno acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964 y sus modificaciones de 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2013, 2008); Normas de la "Buena Práctica Clínica" (GCP) establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS,WHO) 1996; ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice (1996); Declaración Universal de Derechos Humanos; Pacto Internacional de Derechos civiles, políticos, económicos, sociales y culturales; Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos-UNESCO; Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con sujetos humanos (Organización Panamericana de la Salud y por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas (CIOMS), 1996; las Operacional Guidelines for Ethics Committees that review Biomedical Research (WHO, 2000); Requisitos éticos del especialista Ezequiel Emmanuel (JAMA volumen 283(20), 24/31 mayo 2000, pp 2702- 2711), que consisten en directrices de orden y sistematicidad en el análisis de los antecedentes proporcionados por el investigador en el proyecto a evaluar, tales como: 1. Valor social; 2. Validez Científica; 3. Selección equitativa de los sujetos; 4. Proporción favorable riesgos y beneficios; 5. Evaluación independiente; 6. Consentimiento informado y 7. Respeto a los sujetos inscritos; Guía para la elección de los grupos control y temas relacionados en ensayos clínicos de Conferencia Internacional de Armonización; Convenio Europeo de DDHH y Biomedicina; Directiva del Parlamento y Consejo Europeo; Regulaciones de la FDA de Estados Unidos.

Normas Nacionales: Norma Técnica Número 57 del 4 de junio del 2001, del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile; Ley N° 20.120, de 2006 y su Reglamento y Ley 20.584.

  
Teresa Massardo Vega **14 NOV. 2019**  
Presidente Comité Ético Científico  
Hospital Clínico Universidad de Chile

Santiago, 2019.



Comité Ético Científico - Teléfono: (+56) 22978 9008 - Email: comiteetico@hcuch.cl  
www.redclinica.cl - mesa central (+56) 22978 8000 - Santos Dumont 999, Independencia - RM



**Anexo N°4: Acta de extensión de aprobación del comité de ética N°42**

**ACTA DE EXTENSION DE APROBACIÓN N° 42**

Santiago 04 de noviembre de 2020.

El Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dra. Teresa Massardo Vega. Especialista en Medicina Nuclear. Presidenta  
Sr. Mauricio Venegas Santos. Bioquímico. Vicepresidente.  
Dra. Aída Verónica Araya Quintanilla. Médico Endocrinóloga. Secretaria de actas.  
Dr. Sergio Valenzuela Puchulu. Médico Gineco-Obstetra. Integrante.  
Dr. Juan Carlos Prieto Domínguez. Médico Farmacología Clínica. Integrante.  
Dra. Ana María Madrid Silva. Gastroenteróloga. Integrante.  
Sra. Rina Sepúlveda Alfaro. Abogado. Integrante.  
Dra. Gloria López Stewart. Médico Endocrinóloga. Integrante.  
Dr. Juan Jorge Silva Solís. Médico Cirujano. Integrante.  
Dr. Melchor Lemp Miranda. Médico Neurocirujano. Integrante.  
Sra. Ginette Zúñiga Navarrete. Miembro de la comunidad.

Ha revisado el proyecto: **"Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxiquina en pacientes con lupus: estudio multicéntrico para generar recomendaciones clínicas nacionales"**, cuyo investigador principal es el Dr. Cristhian Urzúa Salinas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Participa como investigadora responsable de proyecto, la Dra. Loreto Cuitiño Tride, del Servicio de Oftalmología. El proyecto se está realizando en este mismo servicio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Para estos efectos se tuvo a la vista:

- Informe de Avance de Proyecto, fechado 30 de octubre de 2020.

**No encontrándose objeciones, el Comité otorga la Aprobación Ética para la continuación del Estudio propuesto, en sesión ordinaria del 04 de noviembre de 2020, la que se extiende por un plazo de 12 meses a contar de esta fecha.**

Saluda atentamente a Ud.



Teresa Massardo Vega  
Presidenta del Comité Ético Científico  
Hospital Clínico de la Universidad de Chile

## Anexo N°5: Acta de extensión de aprobación del comité de ética N°41

### ACTA DE EXTENSION DE APROBACIÓN N° 41

Santiago 10 de noviembre de 2021.

El Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dra. Teresa Massardo Vega. Especialista en Medicina Nuclear. Presidenta  
Sr. Mauricio Venegas Santos. Bioquímico. Vicepresidente.  
Dra. Aída Verónica Araya Quintanilla. Médico Endocrinóloga. Secretaria de actas.  
Dr. Sergio Valenzuela Puchulu. Médico Gineco-Obstetra. Integrante.  
Dr. Juan Carlos Prieto Domínguez. Médico Farmacología Clínica. Integrante.  
Dra. Ana María Madrid Silva. Gastroenteróloga. Integrante.  
Srta. Rina Sepúlveda Alfaro. Abogado. Integrante.  
Dra. Gloria López Stewart. Médico Endocrinóloga. Integrante.  
Dr. Juan Jorge Silva Solís. Médico Cirujano. Integrante.  
Dr. Melchor Lemp Miranda. Médico Neurocirujano. Integrante.  
Sra. Ginette Zúñiga Navarrete. Miembro de la comunidad.

Ha revisado el proyecto: “Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxiclороquina en pacientes con lupus: estudio multicéntrico para genera recomendaciones clínicas nacionales”, cuyo investigador principal es el Dr. Cristhian Urzúa Salinas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Participa como investigadora responsable de proyecto, la Dra. Loreto Cuitiño Tride, del Servicio de Oftalmología. El proyecto será realizado en este mismo servicio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Para estos efectos se tuvo a la vista:

- Informe de Avance de Proyecto, fechado 09 de noviembre de 2021.

**No encontrándose objeciones, el Comité otorga la Aprobación Ética para la continuación del Estudio propuesto, en sesión ordinaria del 10 de noviembre de 2021, la que se extiende por un plazo de 12 meses a contar de esta fecha.**

Saluda atentamente a Ud.



10-11-2021

Teresa Massardo Vega  
Presidenta del Comité Ético Científico  
Hospital Clínico de la Universidad de Chile

**Anexo N°6: Consentimiento informado HCUCH**

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHI

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**PACIENTES CON LES**

**TÍTULO DEL PROYECTO:** “Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxiclороquina en pacientes con Lupus: Estudio Multicéntrico para generar recomendaciones clínicas nacionales”.

Nombre del Investigador principal: **Cristhian Urzúa Salinas**  
Teléfono: 562 2978 8866  
Email: **leaos.uchile@gmail.com**  
Servicio: Oftalmología  
Institución: **Hospital Clínico Universidad de Chile.**  
Santos Dumont 999, 1° Piso Sector E. Independencia (Santiago).

**Invitación a participar:** Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación “Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxiclороquina en pacientes con Lupus: Estudio Multicéntrico para generar recomendaciones clínicas nacionales”, debido a que ud. padece esta condición y se podría beneficiar de los resultados del estudio.

**Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.**

**Introducción:** El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica que afecta de preferencia a mujeres en edad fértil y que puede comprometer múltiples órganos y sistemas. Dentro de los órganos afectados, se sabe que 1 de cada 3 pacientes con LES presenta compromiso de los ojos. Se suma a lo anterior, que hasta un 7% de los pacientes presenta toxicidad ocular secundaria al uso de hidroxiclороquina (HCQ), uno de los medicamentos más ampliamente usados en el tratamiento del LES.

El propósito de este estudio es evaluar la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida del compromiso ocular por LES y la toxicidad ocular asociado al uso de hidroxiclороquina en pacientes de 5 centros de salud de Santiago.

Usted ha sido invitado/a a participar en este estudio porque tiene lupus.

**Objetivos:** Este proyecto tiene como objetivo evaluar la frecuencia y severidad del compromiso oftalmológico y la toxicidad ocular asociado al uso de hidroxiclороquina, así como su impacto en la calidad de vida, en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de 5 centros de Santiago.



**Procedimientos:** Si Ud. acepta participar será sometido a los siguientes procedimientos:

1. Su participación requerirá el responder un formulario con sus datos médicos personales y antecedentes médicos familiares, el cual será archivado de manera confidencial. Se registrarán además datos sobre la condición actual de su enfermedad y le pedimos nos autorice a acceder a su información de su ficha clínica.
  2. Como parte del estudio se le realizará una evaluación oftalmológica sin costo que incluye exámenes para evaluar su retina. Durante esta visita que durará aproximadamente una hora, se le realizarán preguntas médicas y personales adicionales, y también encuestas que serán archivadas de manera confidencial por el equipo de Investigación.
  3. Además, se le tomará una muestra de sangre de aproximadamente 5 cucharadas (25 ml) para determinar los niveles del medicamento hidroxycloquina en su sangre.
  4. En caso que usted no tenga realizado alguno de los siguientes exámenes en los últimos 15 días serán realizados tomando las muestras necesarias para ellos en forma gratuita: hemograma, anti-DNA, complemento C3 y C4 y/u orina completa.
  5. Las muestras obtenidas serán usadas únicamente para el propósito de esta investigación. No se harán estudios genéticos.
  6. La información y los resultados obtenidos serán guardados por 10 años en el Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Oculares y Sistémicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, bajo la responsabilidad del Dr. Cristhian Urzúa.
  7. Los resultados de la evaluación oftalmológica, los exámenes oftalmológicos y de laboratorio, le serán informados si usted así lo solicita explícitamente. En caso que exista alguna alteración en dichas evaluaciones será contactado por el equipo de Investigación y usted deberá contactar a su médico tratante, el que le indicará el curso de acción médico más adecuado para usted.
  8. Adicionalmente, si usted acepta, parte de esta muestra de sangre podrá ser destinada a obtener ADN (material genético) con el fin de llevar a cabo estudios futuros, cuyo objetivo será precisar la eventual relación entre las características genéticas de la persona, con la forma como se presenta la enfermedad y como responde al tratamiento con hidroxycloquina. Las muestras de material genético serán almacenadas por un periodo de 2 años posterior al término del estudio, en el Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Oculares y Sistémicas (LEAOS) de la Universidad de Chile.
- Si usted no acepta que su material genético sea utilizado en estudios futuros, este no será extraído y su muestra de sangre será utilizada sólo para el presente estudio.

**Riesgos:** La extracción de sangre puede acompañarse de los siguientes efectos indeseados: equimosis (moretones) de la zona donde se toma la muestra y flebitis (inflamación). En caso de presentarse molestias o cualquier otro efecto que Ud. considera que puede derivarse del procedimiento deberá comunicarse con el equipo de investigadores llamando al teléfono 562-29788866 o enviar un correo electrónico a [leaos.uchile@gmail.com](mailto:leaos.uchile@gmail.com)



**Costos:** La extracción de sangre será realizada en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, por personal altamente calificado, sin costo alguno para Ud. durante el desarrollo de este proyecto. Como participante en este estudio Ud. o su sistema previsional deberán financiar las hospitalizaciones, honorarios, exámenes y tratamientos habituales de su enfermedad.

**Beneficios:** Además del beneficio que esta investigación significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, su participación en este estudio traerá el siguiente beneficio: Un control médico con un oftalmólogo el cual realizará una revisión clínica para su condición.

**Alternativas:** Si Ud. decide no participar en esta investigación recibirá la atención y tratamiento que se aplica habitualmente, los que también pueden tener efectos adversos.

**Compensación:** Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

**Confidencialidad:** Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima. Todo el material obtenido a partir de su muestra de sangre será identificado con un código especial, que sólo será conocido por el Investigador. Los resultados de estos análisis se le darán a conocer solo si usted los solicita explícitamente.

**Información adicional:** Ud. o su médico tratante serán informados si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de continuar participando en la investigación.

**Voluntariedad:** Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador y a su médico tratante, sin que ello signifique modificaciones en la atención y tratamientos habituales de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

**Complicaciones:** En el improbable caso de que Ud. presente complicaciones directamente dependientes de la extracción de sangre, Ud. recibirá el tratamiento médico completo de dicha complicación y sin costo alguno para Ud. o su sistema previsional, siendo este costo financiado por el equipo de investigadores. Esto no incluye las complicaciones propias de su enfermedad y de su curso natural.



**Derechos del participante:** Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si Ud. requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

**Investigador Principal**

Cristhian Urzua

Teléfono: 562 2978 8866

Email: [leaos.uchile@gmail.com](mailto:leaos.uchile@gmail.com)

Santos Dumont 999, 1° Piso Sector E. Independencia (Santiago).

**Comité Ético Científico del Hospital Clínico Universidad de Chile:**

Teléfono: 562 2978 9008

Email: [comiteetica@hcuch.cl](mailto:comiteetica@hcuch.cl)

Santos Dumont 999, 4° Piso Sector D. Independencia (Santiago).

**Conclusión:** Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "Evaluación de la frecuencia, severidad e impacto en la calidad de vida de las manifestaciones oftalmológicas y la toxicidad ocular asociada a hidroxiclороquina en pacientes con Lupus: Estudio Multicéntrico para generar recomendaciones clínicas nacionales".

Adicionalmente ¿Acepta que la información y datos obtenidos en este estudio sean guardados con el fin de llevar a cabo estudios futuros?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Adicionalmente ¿Acepta que se proceda a guardar su muestra genética (ADN) con el fin de llevar a cabo estudios futuros?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_



_____ Nombre del sujeto	_____ Firma	_____ Fecha y hora
RUT: _____		

_____ Nombre del Investigador o su delegado	_____ Firma	_____ Fecha y hora
RUT: _____		

_____ Nombre del delegado del Director	_____ Firma	_____ Fecha y hora
RUT: _____		

_____ Nombre del tutor o acompañante	_____ Firma	_____ Fecha y hora
RUT: _____		



**Anexo N°7: Carta cambio de objetivos**

29 de junio de 2022

Señores  
Evaluadores  
Trabajo de Investigación  
Presente

Estimados:

Nos dirigimos a ustedes con el fin de solicitar la aceptación del cambio de objetivos de investigación. Esto debido a que, al hacer un análisis más profundo en conjunto a nuestros tutores, nos percatamos que el enfoque que habíamos abordado en el proyecto de investigación tenía una complejidad que lo hacía poco aterrizable en su realización, por lo que consideramos menester enfocarnos en esta nueva arista de investigación que es más accesible y directa.

Agradeciendo su comprensión y valorando su tiempo se despide atentamente Benjamín Romero y Juan Francisco Ríos, tesistas quinto año de Tecnología médica mención Oftalmología y Optometría.

  
.....  
Benjamín Romero del Pino  
(Tesista)

  
.....  
Juan Francisco Ríos  
(Tesista)

.....  
Dr. Cristhian Urzúa  
(Tutor)

  
.....  
Dra. Loreto Cuitiño  
(Co-Tutora)