

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



INCIDENCIA ACUMULADA DE RETINOPATÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMÁTICA EN SEGUIMIENTO DURANTE 10 AÑOS Y CON PAUTA DE TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA PRESCRITA AL INICIO DEL MISMO

Nombre del Tutor Clínico: Dr. Marco Moreno Zazo

Servicio del Tutor: Reumatología

Nombre del Tutor Metodológico: Ana Isabel Castillo Varón

Nombre del Alumno: Alejandra Durán García

Hospital Universitario QuironSalud Madrid

Villaviciosa de Odón, mayo 2025

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes siempre han estado a mi lado. Gracias por vuestra comprensión y paciencia y por enseñarme que con esfuerzo y dedicación todo es posible.

A mi abuelo, cuya pasión por la medicina fue lo que me impulsó a estudiar esta carrera. Por qué algún día pueda llegar a ser la mitad de lo que fue él, tanto en lo profesional como en lo personal.

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	4
ABSTRACT AND KEY WORDS	5
INTRODUCCIÓN	6
HIPOTÉISIS DEL ESTUDIO	10
OBJETIVOS	10
OBJETIVO PRINCIPAL:	10
OBJETIVOS SECUNDARIOS:	10
METODOLOGÍA	11
DISEÑO	11
ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	11
SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	12
RECOGIDA DE DATOS	12
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	30
ANEXO 1: RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	30
ANEXO 2: TABLA DE VARIABLES.....	31

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

RESUMEN: la hidroxiclороquina es un fármaco antipalúdico utilizado principalmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el lupus y la artritis reumatoide, además de otras enfermedades reumatológicas. Aunque se trata de un fármaco muy eficaz, su uso prolongado puede causar efectos adversos en la retina, lo que puede llevar a la retinopatía, una complicación grave e irreversible, por ello es importante identificar los principales factores de riesgo y llevar a cabo un correcto seguimiento. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia acumulada de retinopatía en pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina.

METODOLOGIA: se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo-analítico y longitudinal en pacientes del servicio de Reumatología del Hospital QuironSalud Madrid, diagnosticados con enfermedad reumática y tratados con hidroxiclороquina y en seguimiento durante al menos 10 años. Se calculó la incidencia acumulada y la tasa de incidencia de retinopatía. El tratamiento de los datos fue de forma seudonimizada. Se realizó un análisis descriptivo con media \pm DE y mediana [RIC] para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Las variables se compararon con Chi cuadrado y T de student.

RESULTADOS: se incluyeron 205 pacientes, de los cuales, un 84.5% eran mujeres. La edad media \pm DE fue de 58,5 \pm 14.0 años. La incidencia de retinopatía fue del 8.29% con un IC del 95% (5.19-13.0). Se encontró relación significativa entre la edad y el desarrollo de retinopatía.

CONCLUSION: la incidencia de retinopatía en pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina fue del 8.29%, similar a la esperada. La edad se asociaba a una mayor incidencia de desarrollo de retinopatía lo que sugiere la importancia de realizar un seguimiento adecuado en pacientes con mayor edad, antes y durante el tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Hidroxiclороquina, Retinopatía, Enfermedades reumatológicas, Seguimiento.

ABSTRACT AND KEY WORDS

ABSTRACT: Hydroxychloroquine is an antimalarial drug used mainly in the treatment of autoimmune diseases such as lupus and rheumatoid arthritis, in addition to other rheumatologic diseases. Although it is a very effective drug, its prolonged use can cause adverse effects on the retina, which can lead to retinopathy, a serious and irreversible complication, which is why it is important to identify the main risk factors and carry out a correct follow-up. The aim of this study is to determine the cumulative incidence of retinopathy in patients treated with hydroxychloroquine.

METHODOLOGY: an observational, retrospective, descriptive-analytical and longitudinal study was carried out in patients of the Rheumatology Department of the Hospital QuironSalud Madrid, diagnosed with rheumatic disease and treated with hydroxychloroquine and followed up for at least 10 years. The cumulative incidence and incidence rate of retinopathy were calculated. Data treatment was pseudonymized. Descriptive analysis was performed with mean \pm SD and median [RIC] for quantitative variables and absolute and relative frequencies for qualitative variables. Variables were compared with Chi-square and Student's t-test.

RESULTS: 205 patients were included, of whom 84.5% were women. Mean age SD was 58.5 ± 14.0 years. The incidence of retinopathy was 8.29% with a 95% CI (5.19-13.0). A significant relationship was found between age and the development of retinopathy.

CONCLUSION: The incidence of retinopathy in patients on hydroxychloroquine treatment was 8.29%, similar to that expected. Age was associated with a higher incidence of retinopathy development, suggesting the importance of adequate follow-up in older patients, before and during treatment.

KEY WORDS

Hydroxychloroquine, Retinopathy, Rheumatologic diseases, Follow-up.

INTRODUCCIÓN

La hidroxiclороquina (HCQ) es un agente antipalúdico y se utiliza habitualmente para tratar enfermedades autoinmunes y reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR) (1). En las últimas décadas, la HCQ ha sido considerada como tratamiento principal para enfermedades reumatológicas y otras como el síndrome de Sjögren y el síndrome de anticuerpo fosfolípido (1,2). También se ha observado que reduce el riesgo cardiovascular mediante la reducción de la aterosclerosis y regulación de los niveles de glucosa en sangre, además, de la reducción del riesgo de diabetes mellitus tipo II (3).

En estos últimos años, la HCQ ha sido considerada en todo el mundo como posible tratamiento de infecciones por el coronavirus (SARS- CoV-2) (4,5). Sin embargo, en estudios de metaanálisis recientes se concluyó que la HCQ no es efectiva para el tratamiento de esta patología y por ello, se desaconseja su prescripción (6,7).

La HCQ suele ser eficaz y relativamente segura en el tratamiento de enfermedades sistémicas (1). Sin embargo, tanto la HCQ, como la cloroquina, se han asociado a la pérdida irreversible de visión por toxicidad retiniana (8). Cabe destacar que el uso de HCQ, la forma hidroxilada de la cloroquina, ha reducido los efectos secundarios en relación con la cloroquina (9).

Como ya hemos comentado anteriormente, la HCQ es un fármaco antimalárico, con efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y fotoprotectores (10). Además, se ha demostrado que tiene efectos antibacterianos, antifúngicos y antivirales (10). La HCQ tiene una semivida larga (aproximadamente de un mes) y se tarda alrededor de medio año en conseguir una eliminación completa del fármaco (11,12).

El mecanismo de acción de la HCQ es complejo. Su efecto antiinflamatorio se debe a la inhibición de las fosfolipasas A2 y C y de diversas citocinas entre las que se incluyen factor de necrosis tumoral alfa, interferón alfa y interleucinas 1, 2 y 6 (10,13). Su efecto fotoprotector es debido a sus propiedades antioxidantes y estabilizadoras del ADN, además de la reducción de los niveles de interleucinas tras la radiación UV (10,14).

Por último, el efecto inmunomodulador se consigue gracias a la inhibición de antígenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad, la estabilización de las membranas lisosomales y la reducción de la citotoxicidad, mediante los receptores de tipo TOLL (15).

Otro de sus efectos más destacados es su acción antitrombótica, lo que permite su uso en el síndrome antifosfolípido (16). Este efecto se produce gracias a que inhibe la acción plaquetaria y la liberación de ácido araquidónico, además de disminuir el tamaño del trombo (17).

Tanto la cloroquina, como la hidroxicloroquina, tienen una buena absorción por vía oral además de una buena biodisponibilidad (18). Ambas tienen una semivida de eliminación plasmática larga y variable debido a un elevado volumen de distribución, y aproximadamente la mitad de los metabolitos del fármaco sufren un aclaramiento renal no modificado (19). Esto es importante a la hora de controlar los efectos secundarios.

Podemos distinguir, efectos secundarios menores y mayores (1). Dentro del grupo de los menores, podemos encontrarnos con alteraciones gastrointestinales como anorexia, ardor, diarrea y distensión abdominal (20). Otro de los efectos más importantes es el rash a nivel cutáneo, además de la hiperpigmentación y el picor (21). A nivel ocular, los principales efectos secundarios son las alteraciones a nivel de la acomodación, siendo este efecto principalmente reversible, y por otro lado la retinopatía, siendo un efecto irreversible (22,23).

La retinopatía relacionada con la HCQ se describe clásicamente como una maculopatía en ojo de buey (ver figura 1) (24). Esta patología es intratable y tiende a progresar incluso después de suspender el fármaco (25). El mecanismo exacto por el que se produce la retinopatía por HCQ sigue sin conocerse del todo. Se cree que puede ser el resultado de la unión del fármaco a la melanina a nivel de la capa del epitelio pigmentario de la retina, esta unión es lo que acaba dañando a los fotorreceptores encontrados a este nivel, lo que produce cambios en la visión (26).

La dosis diaria elevada en relación con el peso corporal y la dosis acumulativa de HCQ son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la retinopatía (1,3). Dado que este fármaco se excreta por la orina, el hecho de presentar una función renal reducida o alterada, es el mayor factor de riesgo adicional, ya que produce un aumento de los niveles sistémicos de HCQ y del riesgo de toxicidad (27).

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis más bajas y un seguimiento más estrecho (28). Por ello, es importante que exista una buena relación riesgo/beneficio a la hora de administrar este fármaco en los diferentes pacientes (28). Los datos obtenidos a día de hoy no son lo suficientemente sólidos como para apoyar si una reducción precisa de la dosis sería lo más conveniente.

La toxicidad retiniana suele ser asintomática inicialmente pudiendo detectarse mediante pruebas clínicas. De acuerdo con las recomendaciones actualizadas de la EULAR, se han utilizado muchas técnicas de imagen para detectar la retinopatía por HCQ, entre ellas, podemos destacar: la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), la electroretinografía multifocal (mf ERG) y la autofluorescencia del fondo del ojo; junto con los campos visuales automatizados 10-2 (VF) para la detección precoz de la toxicidad (29).

Todos los pacientes que vayan a ser tratados deben tener una valoración oftalmológica inicial antes de iniciar el tratamiento. La frecuencia con la que se deben realizar los controles posteriores varía en función de la clasificación del paciente en riesgo alto o bajo (30). Los pacientes de alto riesgo son aquellos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios: edad > 60 años, obesidad, consumo de HCQ de 1000g, enfermedad renal o hepática, más de 5 años de tratamiento con HCQ y la presencia de maculopatía debido a otra patología (30). A estos pacientes, al ser considerados de alto riesgo, se les debe realizar exámenes oftalmológicos anuales.

Sin embargo, aquellos pacientes que no cumplen ninguno de los criterios anteriores, se les clasifica como pacientes de bajo riesgo, y sería suficiente realizar exámenes oftalmológicos a partir de los 5 años después de la evaluación inicial (30). Por otro lado, debe ser obligado el cese inmediato del tratamiento siempre que se detecte alguna retinopatía por HCQ.

Otra forma de clasificar a estos pacientes, es según el patrón y la severidad de la retinopatía. Según el patrón, podemos clasificarlas en parafoveales, aquellas que alteran el epitelio pigmentario de la retina a partir de la fóvea, o periféricas que alteran el epitelio pigmentario de la retina por fuera de la fóvea (31). En función de la gravedad, podemos distinguir: retinopatía precoz, moderada o grave (31).

Ninguna dieta o tratamiento médico ha demostrado ser eficaz para prevenir, tratar o reducir el riesgo de retinopatía inducida por la HCQ, salvo la suspensión de la medicación (1).

Actualmente, el uso de la Hidroxicloroquina como tratamiento en muchas enfermedades es cada vez mayor, por lo que son necesarios más estudios que determinen la incidencia de retinopatía en pacientes en tratamiento con HCQ, para así poder detectar esta afectación de manera precoz y evitar sus efectos secundarios. Por ello, el propósito principal de este estudio fue calcular la incidencia acumulada de retinopatía en pacientes con enfermedad reumática en tratamiento con HCQ durante 10 años en el Hospital QuironSalud Madrid.

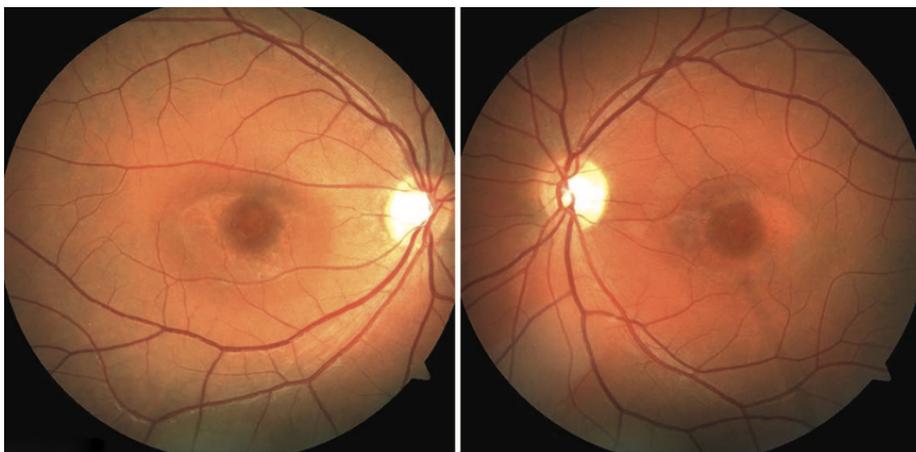


Figura 1: Fondo de ojo derecho e izquierdo. Maculopatía en ojo de buey.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La incidencia acumulada de retinopatía en pacientes con enfermedad reumática durante 10 años de seguimiento y con pauta de tratamiento con Hidroxicloroquina al inicio del seguimiento es del 7.5% (1).

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Determinar la incidencia acumulada de retinopatía en pacientes con enfermedad reumática durante 10 años de seguimiento y con pauta de tratamiento con Hidroxicloroquina prescrita al inicio del seguimiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características sociodemográficas (edad/sexo) y clínicas (peso/ tipo de enfermedad reumática).
- Describir otros efectos secundarios de este fármaco (mareo/nauseas/diarrea).
- Determinar la asociación entre las variables sociodemográficas y los efectos secundarios.
- Calcular la tasa anual de incidencia de retinopatía.
- Determinar la asociación entre los tipos de enfermedad reumática y el desarrollo de retinopatía.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo-analítico, longitudinal y retrospectivo.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que acudieron a consulta del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Quirón Salud Madrid (HUQM) con enfermedad reumática en seguimiento durante al menos 10 años y con pauta de tratamiento con Hidroxicloroquina al inicio del mismo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes \geq 18 años.
- Pacientes con enfermedad reumática y pauta de tratamiento con Hidroxicloroquina durante al menos 10 años.
- Pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital QuirónSalud Madrid.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedad reumática en tratamiento con otros fármacos.
- Pacientes con retinopatía previa no asociada al uso de Hidroxicloroquina.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Con un intervalo de confianza del 95%, una precisión del 2% y considerando que la incidencia de retinopatía en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina es de un 7.5% (1), se calculó un tamaño muestral de 741 pacientes. Para ello se utilizó la fórmula de estimación poblacional en la calculadora Granmo versión 7.12. En el servicio de reumatología del HUQSM solo contábamos con 207 pacientes, de los cuales, 2 de ellos fueron excluidos del estudio, por lo que finalmente se contó con 205 pacientes.

SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable principal del estudio fue el desarrollo de retinopatía (sí/no), que se trata de una variable cualitativa, dicotómica y nominal. Se consideró que hubo desarrollo de retinopatía si el paciente presentó maculopatía en ojo de buey diagnosticada por las pruebas de imagen correspondientes, entre las que destacamos el fondo de ojo.

Dentro de las variables sociodemográficas, encontramos la edad categorizada en años cumplidos del paciente consistente en una variable cuantitativa y discreta y el sexo clasificado como hombre o mujer que se trata de una variable cualitativa, dicotómica y nominal.

Se recogieron las siguientes variables clínicas: el peso medido en kilogramos que se trata de una variable cuantitativa y discreta, el tipo de enfermedad reumática diagnosticada en cada paciente entre las que destacamos mayoritariamente la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, polimialgia reumática, artrosis erosiva, conectivopatía y artrosis, siendo una variable cualitativa, politómica nominal e independiente.

También se recogió la variable “otros efectos secundarios” provocados por la hidroxiclороquina, que fueron rash cutáneo, gastritis, elevación de transaminasas, cefalea, mareos, bloqueo auriculo-ventricular (AV), vómitos, linfopenia, ineficacia, ototoxicidad, parestesias y diarrea, sin incluir la retinopatía. Esta variable, tuvo que ser categorizada como una variable cualitativa, dicotómica (sí/no) y nominal para poder compararla con en el sexo y la edad (ver análisis estadístico).

Otra variable incluida, es el tiempo hasta el desarrollo de retinopatía medido en años. (Ver Anexo II).

MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS

Este estudio retrospectivo se ha llevado a cabo mediante la revisión de historias clínicas electrónicas de los pacientes del Hospital Universitario QuironSalud Madrid en seguimiento durante al menos 10 años y con pauta de tratamiento con Hidroxiclороquina al inicio del mismo entre los años 2000 y 2023.

Los datos fueron obtenidos a partir del sistema de gestión hospitalaria CASIOPEA, garantizando la veracidad y trazabilidad de la información. La selección de los pacientes se realizó a partir del servicio de Reumatología, considerando aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

La recogida de datos se trató de forma seudonimizada con los datos procedentes de la revisión de historias clínicas de los pacientes. Para ello, se generaron dos bases de datos, una contenía los datos personales asociados a un código por cada paciente. A esta base solo tenía acceso el tutor clínico del estudio.

Posteriormente se creó una segunda base datos que incluía dicho código de cada paciente con sus correspondientes datos clínicos necesarios para la investigación. Esta base ha sido la empleada por el estudiante para hacer todo el análisis estadístico para el TFG.

La base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del hospital y no se incluyó en ningún dispositivo móvil externo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El plan de análisis se realizó a través del programa estadístico Jamovi. Se realizaron dos tipos de análisis:

1. Análisis descriptivo

En él, las variables cualitativas (retinopatía/sexo/tipo de enfermedad reumática/efectos secundarios) se expresaron con frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Mientras que para definir las variables cuantitativas (edad/peso), se utilizó la media \pm DE o mediana [RIC], según seguían o no una distribución de normalidad; que se calculó a través de las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk o Kolmogórov-Smirnov).

2. Análisis Bivariado

Se empleó Chi cuadrado para evaluar la relación entre variables cualitativas independientes como retinopatía y tipo de enfermedad reumática.

Para estudiar la relación entre la variable cualitativa sexo y “desarrollo de otros efectos secundarios”, esta última fue categorizada como una variable cualitativa dicotómica, empleando también Chi cuadrado.

Para evaluar la relación entre variables cuantitativas como la edad y la variable cualitativa “desarrollo de otros efectos secundarios”, en un principio se quiso emplear ANOVA, pero no se pudo realizar porque no se contaba con suficientes pacientes en cada categoría para realizar dicho análisis, y por tanto se decidió categorizar la variable cualitativa politómica en una variable cualitativa dicotómica (si/no), de manera que el análisis se realizó por T de student para muestras independientes.

Se consideró significación estadística un p valor del 0.05%.

Para el cálculo de la tasa anual de incidencia de retinopatía se incluyó el número de nuevos casos de retinopatía por unidad de tiempo en riesgo (año-persona) que han ocurrido a lo largo de diez años de seguimiento.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Getafe de quien se obtuvo la exención del consentimiento informado (ver informe favorable en Anexo I).

Los datos fueron manejados exclusivamente por los investigadores del estudio, con acceso restringido y bajo protocolos de confidencialidad establecidos por el comité ético del centro.

El trabajo se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

El estudio se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, el Real Decreto 1720/2007, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

En definitiva, el proyecto cumplió con las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación biomédica de conformidad con lo establecido en la Normativa vigente.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 207 historias clínicas de pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina y en seguimiento durante 10 años por el servicio de Reumatología del Hospital QuironSalud Madrid. Sin embargo, 2 pacientes tuvieron que ser descartados del estudio ya que no cumplían los criterios de inclusión en relación con la pauta de tratamiento de Hidroxicloroquina, por lo que finalmente el estudio se realizó sobre una muestra de 205 pacientes.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

En el estudio se incluyeron 205 pacientes con una edad media \pm DE de 58,5 \pm 14.0 años. De estos, 175 (84,5%) eran mujeres. La mediana de peso obtenida fue 67 con un [RIC] de [10.0]. En cuanto a los tipos de enfermedad reumática, la más prevalente fue la artritis reumatoide (AR) seguida del lupus eritematoso sistémico (LES). La tabla 1 resume las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina incluidos en el estudio.

	Número de pacientes (N= 205)	Mínimo-máximo
SEXO (n, %)		
Femenino	175 (84.5%)	
Masculino	30 (14.5%)	
EDAD (media \pm DE)	58.5 \pm 14.0	19-88
PESO (mediana, [RIC])	67 [10.0]	51-95
TIPO DE ENFERMEDAD REUMÁTICA (n, %)		
*AR	50 (24.4%)	
*LES	41 (20.0%)	
SJOGREN	31 (15.1%)	
POLIMIALGIA REUMATICA	9 (4.4%)	
ARTROSIS EROSIVA	7 (3.4%)	

*AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico.

INCIDENCIA DE RETINOPATÍA Y ASOCIACIÓN CON EL SEXO Y LA EDAD

La incidencia acumulada de retinopatía en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina fue del 8.29% con un IC del 95% (5.19-13.0).

La tasa anual de incidencia de retinopatía fue de 8.57 casos por 1000 personas al año.

En cuanto a la asociación encontrada entre el sexo y el desarrollo o no de retinopatía, se vio que un 9.1% fueron mujeres, a pesar de ello, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, en cuanto a la relación entre la edad y el desarrollo de retinopatía, la edad media \pm DE fue de 66.0 ± 14.3 , a pesar de que fue ligeramente superior al grupo de los que no lo desarrollaron, si se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con un p valor de 0.015. (Ver tabla 2).

Tabla 2: Relación entre sexo y edad y desarrollo o no de retinopatía en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina.

	RETINOPATÍA SI (N = 17)	RETINOPATÍA NO (N = 188)	P-valor*
SEXO (n, %)			
Femenino	16 (9.1%)	159 (90.9%)	0.477*
Masculino	1 (3.3%)	29 (96.7%)	
EDAD (media \pm DE)	66.0 ± 14.3	57.5 ± 13.6	0.015**

* El p-valor ha sido calculado con la prueba de Chi-cuadrado para detectar diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la incidencia de retinopatía y el sexo. ** El p-valor ha sido calculado con la prueba T de student para estudiar la relación entre edad y desarrollo o no de retinopatía.

EFECTOS SECUNDARIOS DEL FÁRMACO Y ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

De los 38 pacientes que presentaron efectos secundarios (18.5% de la muestra total), el efecto secundaria más frecuente fue el rash cutáneo, desarrollado por el 44.7% de los pacientes con efectos secundarios. Le siguieron la gastritis (15.8%) y la cefalea junto con la elevación de transaminasas (ambos con un 7.9%).

El resto de los efectos secundarios, como mareos, vómitos, ototoxicidad, parestesias, linfopenia, diarrea, ineficacia y bloqueo AV, fueron menos comunes, representando entre el 5.3% y el 2.6% de los casos. (Ver figura 2).

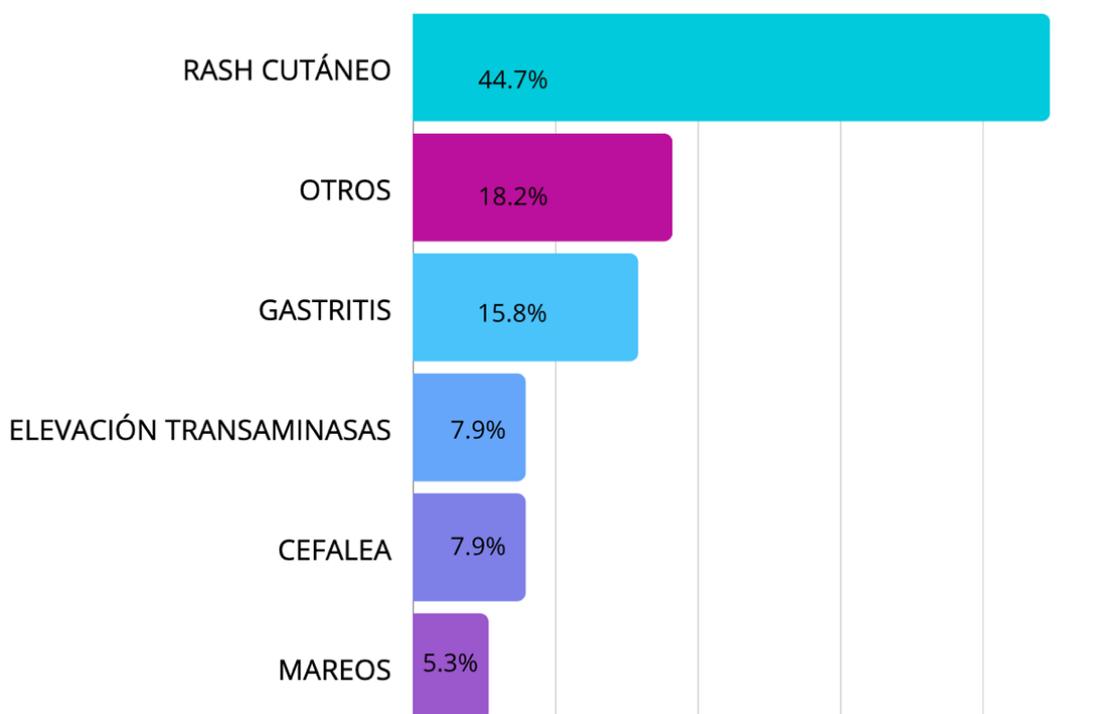


Figura 2: Efectos secundarios más prevalentes con la hidroxicloroquina presentes en la muestra del estudio.

En cuanto a la relación entre sexo y la presencia de efectos secundarios, el análisis estadístico mostró un p valor de 0.193, lo que indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres en cuanto al desarrollo de efectos secundarios. Aunque 35 mujeres presentaron efectos secundarios, el valor de p sugiere que el sexo no es un factor determinante en la aparición de estos efectos en la muestra estudiada. (Ver tabla 3).

En el caso de la variable edad, se observó un p valor de 0,051, lo que indica que, no se alcanzó un nivel estadísticamente significativo. Además, al comparar las medias de edad entre los pacientes con y sin efectos secundarios, se encontró que las medias fueron muy similares, lo que refuerza la conclusión de que la edad no parece ser un factor determinante en la presencia de efectos secundarios en esta muestra. (Ver tabla 3).

Tabla 3: Relación entre la presencia o no de efectos secundarios la edad y el sexo.

	EFFECTOS SECUNDARIOS SI (N=38)	EFFECTOS SECUNDARIOS NO (N=167)	P- valor*
EDAD (media ± de)	59.9±13.4	57.8±13.9	0.051*
SEXO n (%)			
Femenino	35 (20.0%)	140 (80.0%)	0,193**
Masculino	3 (10.0%)	27 (90.0%)	

*El p-valor ha sido calculado mediante la prueba de Chi cuadrado para el estudio del sexo y el desarrollo de efectos secundarios. ** El p-valor ha sido calculado mediante la prueba T de student para estudiar la relación entre edad y el desarrollo de efectos secundarios.

ASOCIACIÓN ENTRE LOS TIPOS DE ENFERMEDAD REUMÁTICA Y EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA

En total, de los 205 pacientes recogidos, 17 desarrollaron retinopatía a lo largo del seguimiento, de los cuales, 6 de ellos presentaban artritis reumatoide, 3 presentaban lupus eritematoso sistémico, 2 de ellos Sjögren, otros 2 presentaban artrosis, 1 poliartrosis, 1 artrosis erosiva, 1 conectivopatía indiferenciada, y, por último, 1 fibromialgia asociada a AR.

El p valor obtenido fue de 0.434, lo que significa que no hay evidencia suficiente para afirmar que haya una relación significativa entre ambas variables.

DISCUSIÓN

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

En el estudio se incluyeron 205 pacientes con una edad media de 58.5 años, de los cuales el 84.5% eran mujeres.

En estudios previos, podemos observar una incidencia de retinopatía en tratamiento con la hidroxicloroquina del 7.5% (1). Sin embargo, estos estudios han utilizado muestras significativamente más grandes que la nuestra (32). En nuestro estudio, con una muestra de 205 pacientes, la incidencia observada fue de 8.29%, ligeramente superior a la reportada en otros estudios.

No obstante, dado que la muestra de nuestro estudio es más pequeña en comparación con los estudios previos, el resultado obtenido no es estadísticamente significativo ya que no se ha alcanzado el número de pacientes necesarios, por lo tanto, si se llega a alcanzar el tamaño muestral necesario podríamos aceptar la hipótesis, pero al no haber sido alcanzado, la hipótesis debe ser rechazada.

En cuanto a las enfermedades reumáticas halladas en el estudio, la artritis reumatoide fue la más prevalente (24.4%), seguida por el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. Otras enfermedades relevantes fueron la polimialgia reumática y la artrosis erosiva, aunque en menor proporción.

Respecto a los efectos secundarios, un 81.5% de los pacientes no presentó efectos adversos, de los que sí, los más comunes fueron el rash cutáneo (8.3%) y la gastritis (2.9%). Los efectos secundarios menos frecuentes fueron mareos y elevación de transaminasas.

Finalmente, al analizar la relación entre tipo de enfermedades reumáticas y sexo con la variable retinopatía, los resultados obtenidos indicaron que no existe una asociación significativa entre ambas variables a diferencia de otros estudios, en los que se vio que estas variables eran relevantes a la hora de desarrollar retinopatía. Sin embargo, en nuestro estudio podemos decir que la edad, si se

asocia de manera significativa al desarrollo de retinopatía, al igual que hemos podido comprobar que ocurre también en otros estudios (32).

HALLAZGOS POSITIVOS, ANÓMALOS O INESPERADOS.

Durante el proceso de investigación, se observaron varios hallazgos inesperados. En primer lugar, lo más llamativo fue la relación significativa entre la edad y el desarrollo de la retinopatía, siendo más frecuente en pacientes mayores y en mujeres.

Por otro lado, se observó que llevar a cabo un seguimiento estrecho en estos pacientes resultó ser una herramienta fundamental para la detección temprana de la retinopatía. Sin embargo, uno de los hallazgos más inesperados fue la ausencia de relación entre el peso y el desarrollo de la retinopatía, a pesar de que muchos estudios previos sugerían esta asociación (33); este resultado podría deberse a la limitación en el tamaño de la muestra de pacientes.

Finalmente, otro hallazgo llamativo, fue la alta incidencia de otros efectos secundarios relacionados con el tratamiento, lo que plantea la necesidad de un enfoque más integral para el manejo de los pacientes que reciben hidroxicloroquina.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones que nos hemos encontrado en este estudio es que en la base de datos empleada (historias clínicas del Hospital QuironSalud Madrid) no hemos encontrado el número de pacientes suficientes para llegar al tamaño muestral requerido. También, el hecho de que se realizó en un solo centro, lo que puede afectar la generalización de los resultados.

Otra de las limitaciones encontradas, es la falta de datos disponibles, y en ocasiones, erróneos en las historias clínicas.

SESGOS Y ESTRATEGIAS PARA MINIMIZARLOS

Uno de los sesgos encontrados fue el error aleatorio de muestreo, ya que asumimos que el resultado obtenido sería el mismo que si hubiésemos recogido todas las historias clínicas correspondientes.

Otro sesgo encontrado ha sido el sesgo de selección, ya que la medida utilizada para la variable retinopatía no tiene una medida estandarizada, por lo que, en este estudio, esta variable se ha definido como: maculopatía en ojo de buey.

PROBLEMAS ENCONTRADOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN

Durante el desarrollo del estudio, se presentaron varios problemas. Uno de los principales fue la falta de información en la recogida de historias clínicas, lo que redujo el número de pacientes incluidos en el estudio, ya que en muchos de ellos no estaban todas las variables necesarias.

Otro desafío importante fue la dificultad para encontrar artículos relacionados con el tema, ya que, al ser poco prevalente, fue difícil encontrar estudios que hablaran sobre ello.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Una de las principales fortalezas del estudio radica en su relevancia clínica, dado que la hidroxiclороquina a día de hoy, es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de distintas enfermedades reumatológicas.

Por último, la identificación de grupos de riesgo, como aquellos que han recibido mayor dosis o han estado en tratamiento durante largos periodos, ha permitido obtener datos más específicos sobre la población más vulnerable al desarrollo de la retinopatía.

APORTE DEL ESTUDIO

El principal aporte de este estudio reside en su contribución al conocimiento sobre la incidencia de la retinopatía en pacientes tratados con hidroxiclороquina y a la importancia de llevar a cabo un seguimiento estrecho para permitir una identificación temprana (34).

SOSTENIBILIDAD DEL ESTUDIO

Este trabajo se alinea con el ODS 3: Salud y Bienestar, ya que su principal objetivo ha sido estudiar la incidencia de retinopatía en pacientes en tratamiento con Hidroxiclороquina. Llevar a cabo un seguimiento estrecho en estos pacientes contribuye a su identificación temprana y a prevenir complicaciones irreversibles (34,35).

IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Los hallazgos de este estudio permiten una aplicación directa en la práctica clínica. En primer lugar, los resultados encontrados permiten una mejora en los protocolos a llevar a cabo para el estudio de retinopatía en pacientes tratados con hidroxicloroquina.

Asimismo, este estudio también ofrece información acerca de los factores de riesgo asociados a retinopatía, lo que permite la identificación de los mismos para poder llevar un seguimiento más estrecho en su tratamiento.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten nuevas líneas de investigación en las que sería recomendable realizar estudios con muestras más amplias para así conocer mejor la incidencia de retinopatía.

Además, los resultados del estudio sugieren que la edad y duración del tratamiento son factores determinantes en la aparición de retinopatía, lo que plantea la necesidad de estudios longitudinales durante más tiempo que permitan explorar este aspecto.

Finalmente, este estudio destaca la necesidad de realizar nuevos estudios que se centren en el estudio de los mecanismos biológicos por los cuales la hidroxicloroquina produce afectación a nivel de la retina, ya que esto permitiría crear nuevas estrategias preventivas más eficaces además de pruebas de imagen más accesibles y precisas para así evitar este efecto secundario y permitir su detección temprana (36).

DIFICULTADES ENCONTRADAS EN EL PROCESO

Una de las principales dificultades encontradas fue la selección de las historias clínicas, ya que gran parte de los pacientes no cumplían los criterios de inclusión y exclusión, lo que redujo el tamaño muestral y limitó el poder estadístico del estudio.

Asimismo, la recopilación de datos clínicos supuso un reto, dado que en algunos casos la información estaba incompleta o dispersa en los registros electrónicos, lo que requirió un esfuerzo adicional para garantizar la calidad y coherencia de los datos recogidos para el estudio.

Por otro lado, a nivel del estudiante, la gestión del tiempo supuso un desafío, especialmente en la fase de análisis estadístico e interpretación de resultados, donde fue necesario repasar de nuevo las herramientas a utilizar para asegurar un buen uso de los datos obtenidos.

CONCLUSIONES

Este estudio tuvo como objetivo calcular la incidencia acumulada de retinopatía en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina, encontrando un valor del 8,29%, ligeramente superior al descrito en estudios previos (7,5%). Se observó una relación estadísticamente significativa entre la edad y el desarrollo de retinopatía, lo que refuerza el papel de la edad como factor de riesgo importante.

No se identificaron asociaciones significativas con otras variables, a pesar de sí estar presentes en otros estudios. Las enfermedades reumatológicas más frecuentes fueron la artritis reumatoide, seguida del lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren.

Los resultados obtenidos destacan la necesidad de mantener una vigilancia estrecha en pacientes que reciben hidroxicloroquina, especialmente aquellos con factores de riesgo como la edad avanzada. La detección precoz mediante controles oftalmológicos adecuados y el uso de herramientas diagnósticas apropiadas es fundamental para prevenir complicaciones oculares graves e irreversibles.

Aunque la hidroxicloroquina sigue siendo una herramienta terapéutica útil en el manejo de enfermedades reumáticas, su uso requiere un control riguroso para evitar sus posibles efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

Se ha utilizado **Zotero** como gestor bibliográfico

1. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. marzo de 2020;16(3):155-66.
2. Brouqui P, Chabrière E, Raoult D. Hydroxychloroquine: Pharmacokinetics and Toxicity. Hasnain MS, editor. *J Clin Pharm Ther*. enero de 2024;2024(1):6500340.
3. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba E. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*. octubre de 2012;21(11):1178-82.
4. Infante M, Ricordi C, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A. Hydroxychloroquine in the COVID-19 pandemic era: in pursuit of a rational use for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2 de enero de 2021;19(1):5-16.
5. Das S, Ramachandran AK, Birangal SR, Akbar S, Ahmed B, Joseph A. The controversial therapeutic journey of chloroquine and hydroxychloroquine in the battle against SARS-CoV-2: A comprehensive review. *Med Drug Discov*. junio de 2021;10:100085.
6. Morgado-Carrasco D, Ibaceta-Ayala J, Piquero-Casals J. [Translated article] Hydroxychloroquine: An Essential Drug in Dermatology and Its Controversial Use in COVID-19. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. febrero de 2022;113(2):T166-75.
7. Pothen L, Yildiz H, Samnick MM, Yombi JC. Hydroxychloroquine in the post-COVID-19 era: will this pandemic upset decades of clinical practice? *Clin Rheumatol*. abril de 2021;40(4):1649-57.
8. Zaidi FH, Rennie CA, Drinkwater AK, Sahu D, Akyol E, Lotery AJ. Hydroxychloroquine retinopathy: screening and genetics. *Eye*. mayo de 2021;35(5):1522-3.
9. Della Porta A, Bornstein K, Coye A, Montrief T, Long B, Parris MA. Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. octubre de 2020;38(10):2209-17.
10. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. abril de 2012;42(2):145-53.
11. Safety profile of chloroquine and hydroxychloroquine: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database.

12. Miyagawa I, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Hanami K, Fukuyo S, et al. The additive effects of hydroxychloroquine to maintenance therapy with standard of care in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* abril de 2020;23(4):549-58.
13. Paludetto MN, Kurkela M, Kahma H, Backman JT, Niemi M, Filppula AM. Hydroxychloroquine is Metabolized by Cytochrome P450 2D6, 3A4, and 2C8, and Inhibits Cytochrome P450 2D6, while its Metabolites also Inhibit Cytochrome P450 3A in vitro. *Drug Metab Dispos.* marzo de 2023;51(3):293-305.
14. Cui L, Wang Z, Qiu S, Zhang M, Liu Y, Xu F, et al. LC-MS/MS Method for Determination of Hydroxychloroquine and Metabolites: Application in a Pharmacokinetic Study. *Calokerinos AC*, editor. *J Anal Methods Chem.* 5 de enero de 2022;2022:1-9.
15. Muller R. Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatol Int.* julio de 2021;41(7):1189-202.
16. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* abril de 2015;14(4):358-62.
17. Fierro JJ, Velásquez-Berrío M, Ospina A, Henning S, De Leeuw K, Cadavid J ÁP. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* 23 de septiembre de 2023;44(2):223-34.
18. Mok CC, Penn HJ, Chan KL, Tse SM, Langman LJ, Jannetto PJ. Hydroxychloroquine Serum Concentrations and Flares of Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Cohort Analysis. *Arthritis Care Res.* septiembre de 2016;68(9):1295-302.
19. Biswas M, Sukasem C. Pharmacogenomics of Chloroquine and Hydroxychloroquine: Current Evidence and Future Implications. *Pharmacogenomics.* octubre de 2023;24(15):831-40.
20. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol.* 2 de enero de 2021;59(1):12-23.
21. Schwartz RA, Janniger CK. Generalized pustular figurate erythema: A newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther [Internet].* mayo de 2020 [citado 25 de marzo de 2025];33(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13380>
22. Dabit JY, Hocaoglu M, Moder KG, Barkmeier AJ, Smith WM, O'Byrne TJ, et al. Risk of hydroxychloroquine retinopathy in the community. *Rheumatology.* 3 de agosto de 2022;61(8):3172-9.

23. Marmor MF, Hu J. Effect of Disease Stage on Progression of Hydroxychloroquine Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 1 de septiembre de 2014;132(9):1105.
24. Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy — implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol.* diciembre de 2018;14(12):693-703.
25. Lenfant T, Salah S, Leroux G, Bousquet E, Le Guern V, Chasset F, et al. Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case–control study with hydroxychloroquine blood-level analysis. *Rheumatology.* 1 de diciembre de 2020;59(12):3807-16.
26. Lee JM, Kwon HY, Ahn SJ. Atypical Presentations of Hydroxychloroquine Retinopathy: A Case Series Study. *J Clin Med.* 11 de junio de 2024;13(12):3411.
27. Moura-Neto JA, Misael AM, Silva DRD, D’Avila R, Andreoli MCC, Kraychete A, et al. Position statement from the Brazilian Society of Nephrology regarding chloroquine and hydroxychloroquine drug dose adjustment according to renal function. *Braz J Nephrol.* 2020;42(2 suppl 1):49-50.
28. Salgado Guerrero M, Londono Jimenez A, Dobrowolski C, Mowrey WB, Goilav B, Wang S, et al. Systemic lupus Erythematosus activity and Hydroxychloroquine use before and after end-stage renal disease. *BMC Nephrol.* diciembre de 2020;21(1):450.
29. Jitendra Kumar, Surabhi Gupta, Rashmi Kumari. Use of optical coherence tomography retinal thickness deviation map for hydroxychloroquine retinopathy screening. *Asian J Med Sci.* 1 de julio de 2023;14(7):132-7.
30. Alveyn E, Galloway J. When should we start screening for hydroxychloroquine retinopathy? *Rheumatology.* 3 de agosto de 2022;61(8):3097-8.
31. Pandya H, Robinson M, Mandal N, Shah V. Hydroxychloroquine retinopathy: A review of imaging. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(7):570.
32. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye.* junio de 2017;31(6):828-45.
33. Jorge AM, Melles RB, Marmor MF, Zhou B, Zhang Y, Choi HK. Risk Factors for Hydroxychloroquine Retinopathy and Its Subtypes. *JAMA Netw Open.* 9 de mayo de 2024;7(5):e2410677.
34. Cuende E, Vesga JC. Maculopatía en ojo de buey.
35. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, Ardern-Jones MR, Watson SL, Yelf C, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye.* julio de 2018;32(7):1168-73.

36. Ding HJ, Denniston AK, Rao VK, Gordon C. Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. *Rheumatology*. junio de 2016;55(6):957-67.

ANEXOS

ANEXO I: RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día miércoles, 09 de octubre de 2024 (A09/24) ha evaluado la documentación presentada por Dña. Alejandra Durán García, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: **“Incidencia acumulada de retinopatía en pacientes con enfermedad reumática en seguimiento durante 10 años y con pauta de tratamiento con hidroxiclороquina prescrita al inicio del mismo”**.

- **Protocolo:** *Versión 1.0, 16/09/2024*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Alejandra Durán García, alumna del Grado Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuyo tutor es el Dr. Marco Moreno Zazo, del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid.

Lo que firmo en Getafe, a 09 de octubre 2024.

Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

ANEXO II: TABLA DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD	ACLARACIONES
VARIABLE PRINCIPAL			
DESARROLLO DE RETINOPATÍA	Cualitativa, nominal, dicotómica, independiente	Si/No	Maculopatía en ojo de buey
VARIABLES SECUNDARIAS			
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DESCRIPTORAS DE LA MUESTRA			
SEXO	Cualitativa, nominal, dicotómica, independiente	Hombre/Mujer	
EDAD	Cuantitativa discreta, independiente	≥ 18 años	
VARIABLES CLÍNICAS DESCRIPTORAS DE LA MUESTRA			
PESO	Cuantitativa, continua, independiente	Kg	
TIPO DE ENFERMEDAD REUMÁTICA	Cualitativa, nominal, politómica, independiente	Artritis reumatoide / Lupus sistémico / Síndrome de Sjögren	
VARIABLES CLÍNICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO			
EFFECTOS SECUNDARIOS DEL FÁRMACO	Cualitativa, nominal, politómica, independiente	Mareos / náuseas / diarrea	
TIEMPO HASTA DESARROLLO DE RETINOPATÍA	Cuantitativa, continua, independiente	Años	