



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Evaluación del nuevo protocolo telemático de
diagnóstico precoz por antipalúdicos

*Evaluation of the new telematic protocol for early diagnosis by
antimalarials*

Autor/es

Paula Lasala López

Director/es

Silvia Méndez Martínez

Francisco de Asís Bartol Puyal

Facultad / Escuela

Facultad de Ciencias. Grado de Óptica y Optometría

Año

2020/2021

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
1. ABREVIATURAS.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1 Definición de hidroxiclороquina.....	5
2.2 Retinopatía por HCQ.....	5
2.2.1 Fisiopatología.....	5
2.2.2 Prevalencia.....	5
2.2.3 Factores de riesgo.....	5
2.2.4 Presentaciones clínicas.....	6
2.2.5 Protocolos de actuación para el despistaje de la retinotoxicidad y tratamiento.....	6
2.2.6 Técnicas de imagen.....	6
2.2.7 Despistaje de retinotoxicidad por HCQ en el Hospital Universitario Miguel Servet ..	8
2.2.8. Instrumentos oftalmológicos implicados en el protocolo de despistaje del HUMS...	11
3. OBJETIVOS.....	13
3.1 Objetivo principal.....	13
3.2 Objetivos secundarios.....	13
4. METODOLOGÍA.....	13
4.1 Diseño del trabajo.....	13
5. RESULTADOS.....	15
5.1 Estadística descriptiva básica.....	15
5.1.1 Clasificación según tipo de pacientes.....	15
5.1.2 Clasificación según número de FFRR.....	15
5.1.3 Clasificación según tipo de FFRR.....	15
5.2 Cumplimiento del protocolo.....	16
5.2.1. Criterio 1: Indicador de despistaje una única visita oftalmológica.....	16
5.2.2. Repetición de pruebas previo solicitud de ERG-mf.....	17
5.2.2.1. Distribución pacientes >55 años.....	17
5.3.2.2. Distribución pacientes <55 años.....	17
5.3.5. Clasificación pacientes con retinotoxicidad en función del factor edad tras confirmación con ERG-mf.....	19
5.4. Criterio 2. Indicador de cribado de Retinotoxicidad eficiente.....	19
5.5. Análisis de la calidad de las pruebas.....	19

5.5.1. CV 10.2	19
5.5.2. OCT	20
5.5.3. AFF	20
6.DISCUSIÓN.....	20
7. CONCLUSIONES	23
8. BIBLIOGRAFÍA	24

1. ABREVIATURAS

HCQ: Hidroxicloroquina.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

CV: Campo visual.

AV: Agudeza visual.

FFRR: Factores de riesgo.

OCT-SD: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

FO: Fondo de ojo.

AF: Autofluorescencia de fondo de ojo.

ERG-mf: Electrorretinografía multifocal.

PSD: Patrón de desviación estándar.

SC: Sensibilidad al contraste.

CQ: Cloroquina.

IRC: Insuficiencia renal cardiaca

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Definición de hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina (HCQ) es un fármaco de naturaleza sintética utilizado inicialmente como tratamiento antipalúdico. Actualmente es un tratamiento utilizado en enfermedades autoinmunes de tipo reumatoide o dermatológico (1).

2.2 Retinopatía por HCQ

La retinopatía por HCQ se trata de una patología causada por el uso este tipo de fármaco. La toxicidad retiniana destaca entre los efectos secundarios por su carácter irreversible, su difícil detección en estadios iniciales y la progresión inicial a pesar de su retirada (2).

2.2.1 Fisiopatología

En primer lugar, los estudios realizados en cultivos celulares indican que su mecanismo de toxicidad resulta al producirse una unión de este fármaco junto con melanina provocando una acumulación en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), en la capa de fotorreceptores y en la capa nuclear externa. Esto provoca una alteración del metabolismo lo que da lugar a una posterior degeneración y muerte celular (4). Estudios morfológicos realizados en primates también han observado una disminución del grosor de la capa de células ganglionares en estadios iniciales durante la aparición de retinopatía por HCQ (5).

La afectación de la estructura macular por este tipo de fármaco indica que puede producirse debido a una alteración en el metabolismo de los conos dando lugar al desarrollo de esta patología (3).

2.2.2 Prevalencia

Según la última revisión de Academia Americana de Oftalmología (AAO) revisado en el año 2016, se indica que la prevalencia de esta patología se encuentra en un 7,5%. Este porcentaje se ve incrementado cuando la duración del tratamiento con HCQ es superior a 20 años, en este caso el valor de prevalencia se encuentra en un 20% (3).

2.2.3 Factores de riesgo

Aunque a priori no se puede saber que pacientes presentarán una mayor afectación, existen ciertos factores de riesgo (FFRR) que nos hacen sospechar una mayor frecuencia de aparición de esta retinopatía:

- 1) Dosis administrada mayor de 5 mg/kg/día: Principal factor de riesgo que contribuye a la presencia de retinopatía por cloroquina e HCQ (1),(3).
- 2) Duración del tratamiento superior a 5 años (1),(3).
- 3) Uso de tamoxifeno: El uso prolongado de este tipo de fármaco junto con el tratamiento de HCQ puede incrementar el riesgo de desarrollo de retinopatía (6).
- 4) Función renal: La HCQ es eliminado por la orina, por lo que un mal funcionamiento renal puede aumentar el riesgo de retinotoxicidad (3).
- 5) Enfermedad macular o retiniana asociada: La presencia de estas enfermedades puede provocar que los resultados correspondientes a las pruebas realizadas durante el protocolo de despistaje sean datos que interfieran en los resultados de estas pruebas. Actualmente no existen resultados precisos que indiquen que este factor de riesgo aumente la probabilidad de desarrollo de retinotoxicidad (6).

2.2.4 Presentaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas que se presentan pueden ir modificándose según el estadio en el que se encuentre el paciente.

En estadios incipientes, los pacientes suelen ser asintomáticos, aunque pueden presentar ciertas anomalías en su campo visual (CV), entre otras pruebas. Es cuando interesa retirar el fármaco. Cuando estos pacientes refieren los primeros síntomas se indica una borrosidad en la lectura y la presencia de halos de luz (1).

- a) Defectos campimétricos: En primer lugar, se produce la presencia de escotomas paracentrales que pueden ir evolucionando hasta una visión en túnel. En estadios avanzados pueden afectar a la fóvea provocando una disminución de agudeza visual (AV) severa.
- b) Alteración en el fondo de ojo (FO): Cuando la retinopatía se encuentra en fases avanzadas se produce en la observación del fondo de ojo la presencia de una imagen denominada como “ojo de buey”. Se trata de una alteración con forma de anillo situado en retina y es un indicativo de que el EPR se encuentra afectado (7).
- c) Alteración en la percepción de colores: Existe una alteración en la visión de los colores cuando existe daño macular asociado.

2.2.5 Protocolos de actuación para el despistaje de la retinotoxicidad y tratamiento

La retinopatía por HCQ es una patología irreversible en la que no existe un tratamiento específico más que la retirada del fármaco. Los protocolos de despistaje de retinotoxicidad asociada al uso de HCQ inciden en la importancia de detectar los primeros signos de toxicidad y evitar el desarrollo de esta patología hasta estadios más avanzados.

Para guiar la actuación con este objetivo, las guías de práctica clínica, como las publicadas por la AAO o la Royal Collage of Ophthalmologist (RCOphth) de Reino Unido, indican las características y parámetros que se deben de tener en cuenta, así como los procedimientos que se deben de llevar a cabo correctamente a la hora de realizar este protocolo de despistaje entre los pacientes con tratamiento de HCQ.

2.2.6 Técnicas de imagen

Para la realización de estos protocolos, AAO y RCOphth indican realizar las siguientes técnicas de imagen.

- 1) **Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD):** Es una prueba objetiva estructural basada en la técnica de interferometría de baja coherencia que permite obtener una imagen en cortes transversales in vivo de la retina, además de aportar datos numéricos sobre las características de esta estructura. El OCT-SD presenta una resolución de 3,5 micras y una mayor resolución de imagen, lo que proporciona imágenes de una mayor calidad respecto a los OCT convencionales. Mediante el uso de esta técnica se puede obtener información sobre el estado de esta patología y sobre su evolución. La guía clínica RCOphth en su última revisión publicada en el año 2020 indica que esta prueba es la principal durante los protocolos de despistaje (1),(3),(8).

El criterio de obtención de imagen de este instrumento esta representada mediante una barra de calidad que indica la señal de la imagen existente durante la medición (frames y parámetro Q). Esta escala de calidad comprende un valor entre 0 y 40, siendo este último valor máximo para obtener una calidad óptima. Un valor de calidad de imagen igual o superior a 15 se considera adecuado para obtener una imagen válida en la prueba. (9)

Los criterios de sospecha de retinotoxicidad por HCQ son: (8)

- Disminución del espesor de la capa nuclear externa.
 - Ruptura de la capa de los fotorreceptores.
 - Ruptura del EPR y acumulación de desechos.
 - Aumento de la reflectancia coroidea secundaria debido a la pérdida del EPR.
- 2) **Campimetría:** La evaluación del CV, permite detectar de forma precoz el daño que ocasiona la HCQ en el paciente. En el despistaje de retinotoxicidad se recomienda la perimetría Humphrey 10-2. Este tipo de perimetría analiza 68 puntos sobre los 10 grados centrales permitiendo la detección de escotomas paracentrales sutiles claves en el diagnóstico precoz de esta patología. A diferencia de las otras pruebas, la campimetría es una prueba subjetiva y funcional, por lo tanto, es una prueba que requiere colaboración, aprendizaje y concentración a la hora de realizar la prueba por parte del paciente. Esto provoca en ciertos casos que surjan falsos positivos al finalizar la prueba, es decir, se obtienen resultados patológicos en personas sanas (1),(3),(8).

La retinotoxicidad por CV se puede clasificar como:

- Déficit del campo visual de forma inespecífica. Patrón de desviación estándar (PSD) <3 dB: retinotoxicidad leve
- Presencia de escotoma de anillo incompleto. PSD 3-10 dB: retinotoxicidad moderada
- Presencia de anillo completo PSD 10 dB: retinotoxicidad definitiva

Además, también se puede observar una pérdida de la sensibilidad al contraste (SC) de manera generalizada en todo el CV que si afecta más a la zona paracentral puede ser sugestiva de retinotoxicidad.

Los criterios que determinan la calidad de imagen de esta prueba son: (8)

- Pérdidas de fijación: Este índice de fiabilidad permite obtener los errores que se producen cuando un estímulo es presentado sobre la mancha ciega y el paciente responde de forma afirmativa. Una pérdida de fijación superior al 20% nos indica que la prueba se ha realizado de forma deficiente y la prueba es considerada no válida.
- Falsos positivos: Este índice de fiabilidad indica cuando un paciente responde de forma rápida tanto a estímulos presentados como a estímulos ausentes. Un porcentaje superior al 15 % nos indica que la prueba realizada es poco fiable.
- Falsos negativos: Este índice de fiabilidad indica cuando un paciente no detecta un estímulo presentado anteriormente en ese lugar determinado y en un nivel superior al que ya se ha visto anteriormente. Un porcentaje superior al 15 % nos indica que la prueba realizada es poco fiable.

- 3) **Autofluorescencia de fondo de ojo (AF):** Es una prueba objetiva estructural que permite la observación del FO mediante la autofluorescencia de lipofuscina del EPR. Mediante la AF se puede determinar el estadio de esta patología. En estadios iniciales se produce la formación de un fino anillo en zona paracentral debido a un acúmulo de lipofuscina. En estadios avanzados el grosor de ese anillo se encuentra aumentado y en estadios finales se produce una hipofluorescencia provocado por un daño en el EPR. (1)

Los criterios de sospecha de retinotoxicidad por HCQ son: (8)

- Hiperfluorescencia en zona parafoveal: retinotoxicidad leve.
- Hipofluorescencia por pérdida del EPR en menos de 2 cuadrantes: retinotoxicidad moderada.
- Hipofluorescencia significativa por pérdida del EPR en más de 2 cuadrantes: retinotoxicidad definitiva severa.

Los criterios de calidad de imagen de este instrumento se realizan de manera subjetiva o teniendo en cuenta el valor numérico indicado por el aparato a la hora de obtener la imagen de la prueba, así como del patrón presente en el FO del paciente (ARTs). En este protocolo se establece un criterio de normalidad un valor igual o superior a 75 como válido.

- 4) **Electrorretinografía multifocal (ERG-mf):** Se trata de una prueba objetiva realizada por neurofisiólogos que permite obtener un mapa objetivo topográfico funcional. Presenta una mayor sensibilidad en los resultados respecto a las pruebas anteriormente mencionadas. Es una prueba que no se realiza de manera sistemática a todos los pacientes que se incluyen dentro del protocolo, solo se realiza en aquellos pacientes cuyas demás pruebas han resultado poco concluyentes en el diagnóstico de la retinopatía. Los resultados obtenidos en esta prueba son claves para el diagnóstico de esta patología. Esta prueba estimula 61-103 puntos diferentes sobre los 30 grados centrales de la retina. Mediante el estudio de puntos en cada una de esas zonas se obtiene la densidad eléctrica de campo en ese punto de la retina. En las primeras etapas de la retinopatía por HCQ, se observa una disminución de densidad eléctrica en zonas parafoveales. En etapas más avanzadas el área de disminución de esos valores de densidad eléctrica será cada vez mayor. (1),(8),(13).

Los criterios de sospecha de retinotoxicidad por HCQ son: (8)

- Reducción de los valores de densidad eléctrica.
- Aumento de respuesta en esta prueba.

2.2.7 Despistaje de retinotoxicidad por HCQ en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Las guías de despistaje de retinotoxicidad asociada al uso de HCQ de la AAO son más abiertas y variables en cuanto a las pruebas a realizar y los algoritmos de seguimiento, mientras que las del RCOphth con más estrictas, pero desde la actualización del 2018 proponen el uso de la telemedicina para el manejo del gran volumen de pacientes con estos tratamientos. Este mismo organismo en la actualización del 2020 resta importancia a la necesidad de una prueba basal (previo al inicio del tratamiento) y al CV 10-2 (por los falsos positivos, que requieren la repetición de la prueba, y un mayor consumo de recursos).

Basándose en estas recomendaciones en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), se realizó un protocolo para la actuación de despistaje de Retinotoxicidad en estos pacientes (ilustración 1). Dado el gran número de pacientes a tratamiento con HCQ, se decidió seguir las recomendaciones del RCOphth para un teledespistaje. Esto implica la realización de pruebas de alta calidad para la posterior evaluación de forma telemática, es decir, sin tener al paciente de forma presencial. Al ser una consulta de telemedicina, el paciente es evaluado a posteriori, es decir, no se encuentra en el centro sanitario en el momento de la interpretación de las pruebas por lo que no se pueden repetir las pruebas de nuevo en ese momento si la calidad de las pruebas no es la suficiente.

El protocolo de despistaje de Retinotoxicidad secundaria a la HQC del Hospital Universitario Miguel Servet incluye:

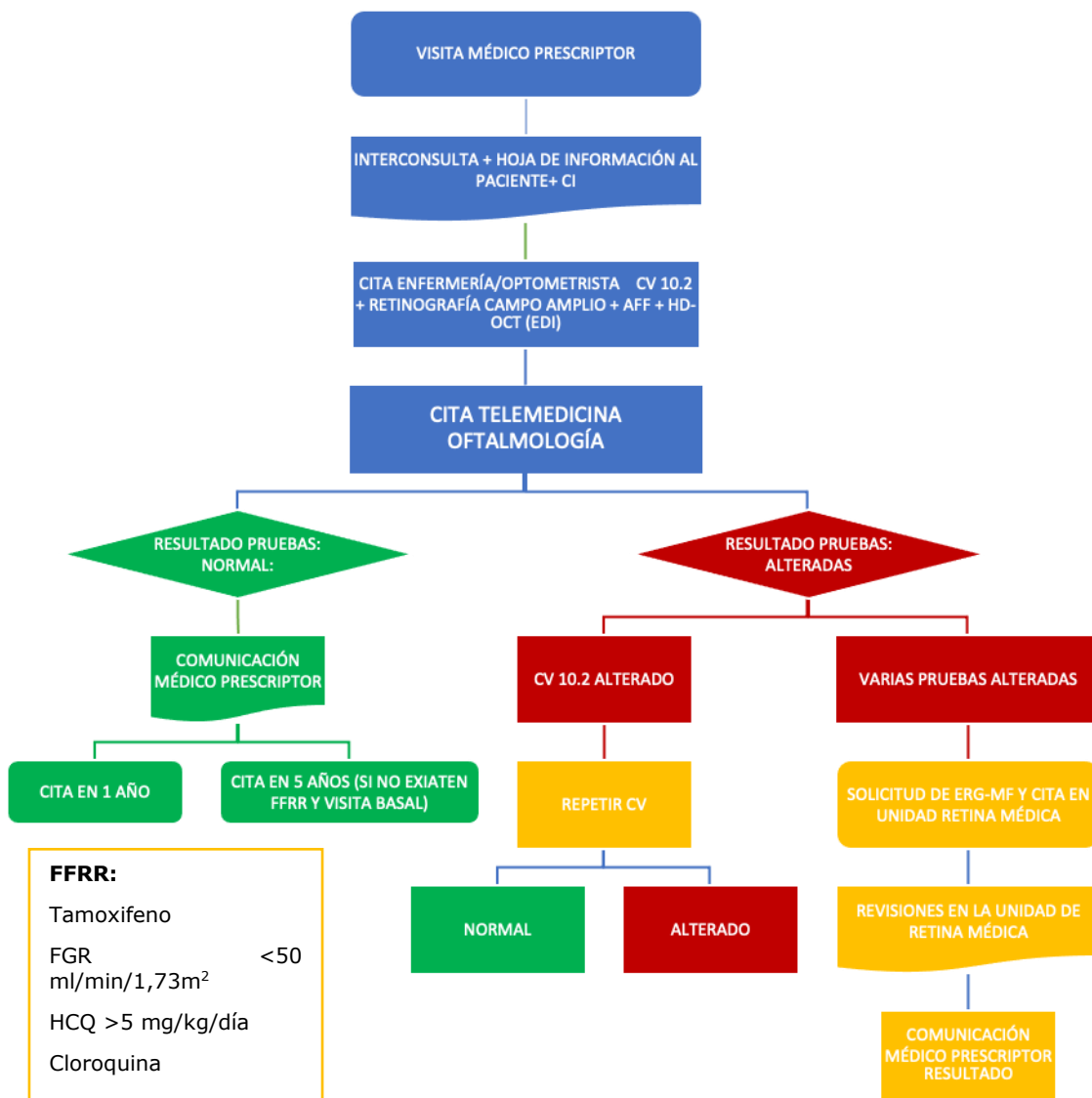


Ilustración 1: Esquema de protocolo de retinotoxicidad Hospital Universitario Miguel Servet. Fuente: intranet SALUD.

- a) **VISITA BASAL:** Todo paciente que inicia una terapia con HCQ debe recibir una prueba de cribado de toxicidad retiniana durante los 6 primeros meses desde el inicio de este tratamiento. Durante esta visita basal se deben realizar pruebas de campimetría, OCT y retinografía con autofluorescencia.

Si los resultados obtenidos en este primer cribado no indican la presencia de factores anómalos que muestren el desarrollo de esta retinopatía, el paciente recibirá una cita en un periodo de tiempo posterior según si presenta o no FFRR.

b) VISITAS POSTERIORES:

- Al año si existen FFRR: Si los resultados de las pruebas se encuentran dentro de la normalidad, pero el paciente presenta factores de riesgo (Tamoxifeno, cloroquina, problemas renales, dosis HCQ>5 mg/kg/día) el paciente debe realizar una revisión en un año mediante las mismas pruebas del cribado inicial para comprobar cómo es la evolución de su estado visual y si existe desarrollo de retinopatía por HCQ.
- A los 5 años si no existen FFRR: Si los resultados de las pruebas se encuentran dentro de los rangos de normalidad y el paciente no presenta ningún factor de riesgo indicado en este protocolo, se realiza un almacenamiento en la base de datos de los resultados obtenidos durante el primer cribado y se le citará en 5 años para realizar de nuevo las pruebas de campimetría, OCT, retinografía con autofluorescencia y otras pruebas en caso de que fuese necesario. A partir del 5º año, las revisiones se consideran anualmente, ya que estar más de 5 años a tratamiento ya es en sí mismo un FFRR.

Si durante el cribado inicial alguna de las pruebas presenta resultados alterados respecto de la normalidad se realiza un seguimiento más detallado de este paciente.

- CV 10-2 Alterado: En este caso al tratarse de una prueba subjetiva que requiere de colaboración por parte del paciente, se deberá repetir de nuevo esta prueba para comprobar si se trata de un falso positivo o si los resultados vuelven a ser anómalos. En caso de que tras esta segunda prueba los resultados sean normales, se cita al paciente en un periodo de 5 años o de forma anual según el plan indicado anteriormente. En el caso de que los resultados sean alterados respecto de la normalidad, el paciente sale de este protocolo de despistaje y se solicitará la prueba ERG-mf y una revisión presencial en la unidad de retina médica para obtener una mayor información que pueda indicar la presencia o no de esta retinotoxicidad.
- Varias pruebas alteradas: Si durante el cribado inicial varias pruebas obtienen resultados anómalos que sean compatibles con retinotoxicidad, el paciente sale de este protocolo y se solicita la realización de la prueba ERG-mf realizando un seguimiento en la Unidad de Retina Médica para comprobar la evolución de esta retinotoxicidad. En este caso el médico prescriptor debe evaluar los beneficios o riesgos de suspender este fármaco.

2.2.8 Instrumentos oftalmológicos implicados en el protocolo de despistaje del HUMS

El protocolo de despistaje realizado por el Hospital Universitario Miguel Servet presenta los siguientes instrumentos para la realización de las diferentes pruebas incluidas.

- a) Campímetro Humphrey 750i (Zeiss) (ilustración 2): El analizador de campo Humphrey 750 se trata de un perímetro automatizado que permite el diagnóstico y seguimiento de enfermedades oculares mediante la medición del campo visual que presenta el paciente. Este tipo de instrumento presenta un control de fijación basado en el seguimiento de la mirada (Gaze tracking) y seguimiento de cabeza (Head tracking) que permite monitorear mediante una imagen de video al paciente para permitir obtener resultados exactos durante las pruebas (10).



Ilustración 2: Campímetro Humphrey 750i Zeiss (15).

- b) Retinógrafo Clarus 700 (Zeiss) (Ilustración 3): Se trata de un retinógrafo de campo amplio diseñado para la observación y captura de imágenes incluyendo la angiografía de fluoresceína. Este tipo de instrumento permite una captura de resolución óptima gracias a la tecnología Broad Line que incorpora realizando una captura de las imágenes desde la mácula hasta zonas periféricas. Esta tecnología emplea una rendija limitando la dispersión y los reflejos no deseados dando lugar a la obtención de un campo más amplio con una iluminación secuencial de luces LED verdes, azules y rojas (11). El objetivo de tener una imagen retinográfica es detectar otras patologías acompañantes que puedan alterar los resultados y confundir en el cribaje telemático, además de obtener una autofluorescencia de campo amplio.



Ilustración 3: Retinógrafo Clarus 700 Zeiss (16)

- c) Spectralis HD-OCT (Heidelberg) (ilustración 4): Es un tomógrafo de cámara posterior de dominio espectral. Permite obtener cortes tomográficos de la retina con una alta resolución y contraste en la obtención de las imágenes. Presenta una velocidad de escaneo de 40 KHz mejorando el confort del paciente durante esta prueba. Presenta un sistema de alineación que permite monitorizar la progresión y el seguimiento de las patologías. Presenta un sistema eye tracking (sistema de rayos dual) que realiza una detección de los movimientos oculares del paciente durante la medición, reposicionando el escáner de barrido para que la obtención de las imágenes represente una estructura anatómica real libre de cualquier tipo de artefacto. Es una prueba rápida y sencilla de realizar que permite examinar el polo posterior con una gran precisión. En esta prueba la colaboración del paciente es muy necesaria para poder obtener resultados precisos y en algunos casos puede ser necesario dilatar la pupila del paciente (12).



Ilustración 4: Spectralis HD-OCT Heidelberg (17).

- d) Electrorretinograma multifocal Dyagnosis Espion (Almevan) (ilustración 5): El ERG-mf permite realizar una evaluación completa del estado de la retina mediante el uso de estímulos luminosos y electrodos colocados sobre el ojo del paciente. Este aparato permite identificar ciertas patologías como maculopatías, retinopatías, disfunciones localizadas o presencia de toxicidad por ciertos fármacos. El ERG multifocal permite un registro de respuestas correspondientes a un CV de 40-60 grados. Emplea un estímulo estándar blanco-negro con un total de 103 hexágonos permitiendo obtener un mapa de gran resolución (14).



Ilustración 5: ERG-mf Dyagnosis Espion Almevan (18).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

1. Auditar el resultado del protocolo de despistaje telemático de retinotoxicidad asociado al uso de HCQ en una única visita del Hospital Universitario Miguel Servet.

1.1. Despistaje en una única visita: Análisis del número de pacientes que requirieron recitaciones para repetir pruebas del despistaje y cuál fue la causa

1.2. Cribado de la retinotoxicidad eficiente: Análisis de los pacientes derivados a consulta de Retina Médica con retinotoxicidad en comparación con los que finalmente no se diagnosticaron de retinotoxicidad.

3.2 Objetivos secundarios

1. Evaluación de la calidad de las pruebas en los pacientes donde el cribado obtenía resultados dudosos.

2. Contabilización del número de pacientes que necesitaron de un ERG-mf para el diagnóstico de la Retinotoxicidad y qué parámetros del ERG-mf fueron más útiles en el diagnóstico.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del trabajo

En este trabajo se realiza la evaluación del protocolo de despistaje de pacientes que presentan ciertas enfermedades autoinmunes o de otro tipo en las que se requiere un tratamiento con HCQ.

Para analizar esto ello se recogen y cuantifican los resultados de todos los pacientes analizados desde la implantación del protocolo en septiembre del 2020 y su posterior seguimiento gracias a los datos recogidos en la base de datos de la consulta de despistaje de retinotoxicidad asociada al consumo de HCQ del HUMS.

1) Se analizarán los dos indicadores del protocolo de retinotoxicidad:

CRITERIO 1: Despistaje en única visita oftalmológica: se contabilizarán las veces que acude el paciente a la consulta al año con este propósito. Se contabilizan los pacientes que fueron evaluados en acto único y los que tuvieron que repetirse pruebas por tener un resultado dudosos o patológico.

Indicador: Nº pacientes visita única / total pacientes analizados. En el protocolo se indica que este indicador debe ser superior al 70% para considerarse adecuado. Como excepciones a este indicador se contemplan los pacientes a los que se diagnostica la retinotoxicidad, dado que para confirmarlo hay que realizar un ERG-mf que implica una segunda cita obligatoria.

CRITERIO 2: Cribado de retinotoxicidad eficiente: para valorar este criterio se contabilizarán los pacientes que salen del cribado derivados a la unidad de retina médica. Se revisarán los diagnósticos finales en la consulta de retina médica. Este criterio incluye los pacientes que se consideraron excepción en el criterio 1.

Indicador: N° pacientes con retinotoxicidad / total pacientes derivados a retina médica. En el protocolo se indica que este indicador debe ser superior al 70% para considerarse adecuado. Como excepciones al indicador se especifica que no se contabilizarán los pacientes que incidentalmente tengan otras patologías y se deriven para diagnóstico y tratamiento.

2) Se valorarán los pacientes que cumplen o no los criterios de inclusión o exclusión en el protocolo:

- Criterios de inclusión: pacientes con enfermedades autoinmunes, dermatológicas o reumáticas susceptibles de ser tratadas o a tratamiento con HCQ.
- Criterios de exclusión: pacientes mayores de 55 años, puesto que pueden presentar otras patologías concomitantes asociadas a la edad que dificulten el control telemático.

Basándose en este punto, se dividirá al total de los pacientes en dos grupos, el que cumplen los criterios del protocolo y el que los incumplen y se verá si existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos que justifiquen los resultados del protocolo.

En los casos donde los resultados fueron dudosos y debieron ser recitados para repetir pruebas puramente oftalmológicas, se analizan las razones por las que se consideraron las pruebas dudosas:

- En la OCT: se evalúa la calidad de la imagen mediante el parámetro Q y se evalúa el parámetro subjetividad de la prueba.
- En la AFF, se evalúan los ARTs y la valoración subjetiva de la calidad de la imagen.
- En el CV 10-2 se evalúan las pérdidas de fijación y las tasas de falsos positivos y negativos.

Se analizaron los datos del ERG-mf en función del anillo retiniano afectado y sus cocientes y se compararon con los cocientes encontrados en el artículo de Lyons para comparar los resultados neurofisiológicos con los ratios calculados en este artículo (19).

Para el análisis estadístico, los datos puramente descriptivos sobre las características de la muestra estudiada se utilizarán las medias con desviación estándar para los datos cuantitativos y proporciones en forma de porcentajes relativos. Para el comparativo, se utilizarán tablas de contingencia con la prueba exacta de Fisher.

5. RESULTADOS

5.1 Estadística descriptiva básica

El número de pacientes que ha sido analizado dentro de este protocolo es de 184.

Se realiza una diferenciación entre los pacientes considerados basales, que no presentan riesgo de toxicidad y los pacientes que presentan más de 5 años con este tratamiento de HCQ (tabla 1).

5.1.1 Clasificación según tipo de pacientes

	PACIENTES	OJOS	PORCENTAJE
<i>Pacientes basales</i>	111	222	60,33%
<i>Pacientes >5 años de tratamiento</i>	73	146	39,67%
<i>Total</i>	184	368	100%

Tabla 1. Datos descriptivos según el tipo de pacientes.

El número de pacientes basales es de 111 (60,33%) frente a los 73 pacientes que corresponden a aquellos que presentan más de 5 años de tratamiento (39,67%).

5.1.2 Clasificación según número de FFRR

Dentro del grupo de pacientes que presentan más de 5 años de tratamiento, se realiza una clasificación según el número de FFRR que se presentan (tabla 2).

	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>0 FFRR</i>	49	67,12%
<i>1 FFRR</i>	22	30,14%
<i>2 FFRR</i>	2	2,74%
<i>3 O MÁS FFRR</i>	0	0%

Tabla 2. Datos descriptivos según el número de FFRR.

El 67,12% de los pacientes no presenta ningún FFRR, el 30,14% de los pacientes presenta 1 FFRR y el 2,74% de los pacientes presenta 2 FFRR.

5.1.3 Clasificación según tipo de FFRR

Los FFRR que presentan los pacientes dentro de este grupo se muestran en la tabla 3.

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Consumo de CQ</i>	20	10	41,67%
<i>Consumo superior a 2 comp HCQ</i>	16	8	33,33%
<i>IRC</i>	10	5	20,83%
<i>Tamoxifeno</i>	2	1	4,17%

Tabla 3. Datos descriptivos según el tipo de FFRR.

El principal FFRR que se presenta es el consumo de CQ presente en 10 pacientes (41,67%), seguido de un consumo superior a 2 comprimidos de HCQ presente en 8 pacientes (33,33%), IRC presente en 5 pacientes (20,83%) y tamoxifeno presente en 1 paciente (4,17%).

El rango que presentan los pacientes con un riesgo de toxicidad es 5 - 20 años de tratamiento con un periodo medio de 8,98 años \pm 0,23 IC 95% 8,06-8,98.

En este primer análisis descriptivo se indica que no se encuentra asociación entre los FFRR y la presencia de retinotoxicidad.

Todos los pacientes que desarrollaron retinotoxicidad presentan más de 5 años de tratamiento con HCQ.

5.2 Cumplimiento del protocolo

El cumplimiento de este protocolo ha fallado en uno de los criterios de inclusión, el factor edad. Un 57,44% de los pacientes cumplen con este criterio de inclusión.

5.2.1. Criterio 1: Indicador de despistaje una única visita oftalmológica.

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
Valoración en única visita	325	162	84,81%
Valoración en más de 1 visita	58	29	15,18%

Tabla 4. Indicador de despistaje telemático de los pacientes en una única visita.

El cumplimiento de este objetivo de única visita del protocolo fue bueno (tabla 4). 325 ojos fueron valorados en una única visita (84,81%), en comparación con 58 ojos que requirieron más de una visita (15,18%) para la repetición de pruebas como CV, AFF, OCT o ERG-mf. No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cumplimiento del protocolo en una única visita y la edad mayor o menor de 55 años. El resultado obtenido mediante el Test de Fisher es $p=0,136$.

El protocolo requiere la realización de un ERG-mf en caso de duda diagnóstica y esto implica una segunda visita, es por ello que en el protocolo se excluyen los pacientes que requieren ERG-mf del indicador de cumplimiento del protocolo telemático en única visita ($n= 28$ ojos). 323 ojos realizan el despistaje en una única visita (90,99%), y 32 pacientes (9,01%) requieren más de una visita para la repetición de pruebas (tabla 5).

No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cumplimiento del protocolo en una única visita y la edad mayor o menor de 55 años en este grupo de pacientes (Test de Fisher $p=0,541$), por lo que la edad no influye en la realización de las pruebas del protocolo.

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
Valoración en única visita	323	161	90,99%
Valoración en más de 1 visita	64	32	9,01%

Tabla 5. Indicador de despistaje telemático de los pacientes en una única visita (excluyendo prueba ERG).

El factor edad solo influenció en el número de pruebas que no fueron concluyentes por presentar resultados dudosos o mala colaboración (PF >20%, FP o FN >10%) (tabla 6).

Sin embargo, se pudo realizar el despistaje con el conjunto de las pruebas a pesar de que alguna estuviese alterada, o repitiéndola un máximo de 1 vez. El CV es la prueba que se repitió con mayor frecuencia.

	PORCENTAJE		PORCENTAJE
<i>Pacientes > 55 años excluyendo ERG-mf</i>	18,34%	<i>Pacientes >55 años incluyendo ERG-mf</i>	24,53%
<i>Pacientes < 55 años excluyendo ERG-mf</i>	9,65%	<i>Pacientes < 55 años incluyendo ERG-mf</i>	10,91%

Tabla 6. Comparación del factor edad de los pacientes en función de la realización o no de ERG-mf.

Si se excluyen los pacientes que precisan repetir ERG-mf, el 18,34% (n=28) de los ojos de pacientes mayores de 55 años tenían alguna prueba inconcluyente frente al 9,62% (n=20) de los menores de 55 años (Test de Fisher p= 0,013).

Si no se excluyen los pacientes que precisan ERG-mf, la diferencia obtenida es de un 24,53% frente a un 10,91% correspondiente al caso anterior (Test de Fisher p=0,000).

5.2.2. Repetición de pruebas previo solicitud de ERG-mf

Se solicitan repetir las mismas pruebas OCT, CV 10.2 o AFF a 58 ojos (15,14%). Si analizamos los datos de estos pacientes por grupos de edad, se observan los siguientes resultados.

5.2.2.1. Distribución pacientes >55 años

Se observa que a pesar de haber repetido las pruebas, en más de la mitad de los pacientes persistían las dudas sobre la posibilidad de retinotoxicidad (tabla 7).

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Resultados dudosos</i>	16	32	55,17 %
<i>Sin retinotoxicidad</i>	13	26	44,82 %

Tabla 7. Resultados repetición de pruebas en pacientes mayores de 55 años.

Las principales causas por las que se presentaba algún resultado dudoso en las pruebas eran por presencia de consumo de Dolquine, falta de colaboración o presencia de patologías como DMAE, miopía magna o enfermedades del espectro paquicoroideo.

5.3.2.2. Distribución pacientes <55 años

En el grupo de pacientes que presentan una edad inferior a 55 años se obtienen los siguientes resultados (tabla 8).

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Resultados dudosos</i>	10	20	34,49 %
<i>Sin retinotoxicidad</i>	19	38	65,5 %

Tabla 8. Resultados repetición de pruebas en pacientes menores de 55 años.

En el grupo de pacientes menores de 55 años tras la repetición de las pruebas, se puede observar una mayor resolución de las dudas diagnósticas en casi dos terceras partes de los casos, persistiendo las dudas diagnósticas en el 34,49% de los pacientes. Es decir, en comparación con los pacientes mayores a 55 años, la repetición de las pruebas descartó la retinotoxicidad en un 20% más de casos. Las principales causas por las que se presenta algún resultado dudoso es la presencia de alteraciones producidas por presencia de miopía y enfermedades dentro del espectro paquicooroideo. Las diferencias estadísticas entre estos dos grupos no son estadísticamente significativas (Test de Fisher $p=0,093$).

5.3.3. Solicitud de ERG-mf

Tras la repetición de las pruebas de OCT o CV 10.2 a 14 pacientes se les remitió para la realización de la prueba de ERG-mf. En 1 paciente (2 ojos) se solicitó porque el resultado de CV indicaba una afectación muy sugestiva de retinotoxicidad por consumo de Dolquine y en el resto, la solicitud se debió a que en 13 pacientes (26 ojos) los resultados de las pruebas tras la repetición eran poco concluyentes (tabla 9).

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Resultados poco concluyentes</i>	26	13	92,86%
<i>Signos muy sugestivos de retinotoxicidad</i>	2	1	7,14%

Tabla 9: Justificación a la solicitud de ERG-mf.

5.3.4. Resultado del cribado tras ERG-mf

Tras la realización de la prueba ERG-mf 13 ojos fueron clasificados con presencia de retinotoxicidad (46,43%) mientras que 15 ojos fueron clasificados sin retinotoxicidad (53,57%) (tabla 10).

	OJOS	PORCENTAJE
<i>Sin retinotoxicidad</i>	15	53,57 %
<i>Retinotoxicidad</i>	13	46,43 %

Tabla 10. Resultados pruebas ERG-mf.

En 13 de los pacientes se encontraron signos de disfunción retiniana en el ERG-mf según la interpretación estándar del mismo, basada en el análisis de la amplitud y tiempo implícito. En 11 de ellos se pudo confirmar retinotoxicidad también mediante el método de ratios de anillo mientras que en los otros 2 se descartó, dado que la disfunción retiniana no era la típica de retinotoxicidad por HCQ (pérdidas paracentrales de la amplitud) y no existían alteraciones con el método de ratios de anillo. En los casos en los que no se encontró disfunción retiniana según la interpretación estándar tampoco se encontró mediante el método de ratios de anillo.

5.3.5. Clasificación pacientes con retinotoxicidad en función del factor edad tras confirmación con ERG-mf

En función del factor edad, 9 ojos son correspondientes al grupo de pacientes mayores de 55 años (56,25%) y 4 ojos en el caso del grupo de pacientes menores de 55 años (33,33%) (tabla 11).

	OJOS	PORCENTAJE
<i>Pacientes >55 años</i>	9	56,25%
<i>Pacientes < 55 años</i>	4	33,33%

Tabla 11. Clasificación ojos con retinotoxicidad en función del factor edad.

Las diferencias en este análisis entre los dos grupos de edad no son estadísticamente significativos (Test de Fisher $p=0,207$).

5.4. Criterio 2. Indicador de cribado de Retinotoxicidad eficiente

15 pacientes salen del cribado inicial de este protocolo para ser derivados a la consulta de Retina Médica (tabla 12).

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Estudio ERG-mf</i>	28	14	93,33 %
<i>Glaucoma</i>	2	1	6,66 %

Tabla 12. Cribado de Retinotoxicidad eficiente.

Del total de pacientes que salen del cribado telemático a la consulta de Retina Médica, 14 pacientes son sometidos a un estudio mediante la prueba ERG-mf (93,33%) mientras que 1 persona es sometida a un estudio de glaucoma (6,66%).

De estos 15 pacientes, 8 de estos pacientes volvieron al cribado, y 7 pacientes tienen seguimiento en la sección de retina médica para control de la retinotoxicidad, por lo que el 100% de los pacientes que salieron del cribado ($n=7$) finalmente tenían retinotoxicidad.

5.5. Análisis de la calidad de las pruebas

5.5.1. CV 10.2

La prueba de CV fue repetida en 15 pacientes.

La distribución de pacientes según el factor edad muestra que 8 pacientes presentan una edad superior a 55 años (53,33%) mientras que 7 pacientes presentan una edad inferior a 55 años (46,66%) (tabla 13).

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Pacientes > 55 años</i>	16	8	53,33 %
<i>Pacientes < 55 años</i>	14	7	46,66 %

Tabla 13. Distribución pacientes según factor edad en repetición de prueba CV.

Tras la repetición de esta prueba, 4 pacientes obtienen resultados normales por lo que vuelven al cribado normal del protocolo. El 75% de los que obtienen un resultado normal se corresponde con el grupo de pacientes mayores de 55 años.

5.5.2. OCT

1 paciente repite la prueba de OCT debido a la mala calidad de imagen obtenida. El resultado tras la repetición de esa prueba fue normal y el paciente vuelve al cribado.

5.5.3. AFF

En el análisis de AFF, 5 pacientes repiten esta prueba (tabla 14).

	OJOS	PACIENTES	PORCENTAJE
<i>Pacientes > 55 años</i>	8	4	80 %
<i>Pacientes < 55 años</i>	2	1	20 %

Tabla 14. Distribución pacientes según factor edad en repetición de prueba AFF.

Dentro del grupo de mayores de 55 años se encuentran 4 pacientes (80%) y en el grupo de menores de 55 años se encuentra 1 paciente (20%).

La AFF es una prueba que sirve para confirmar los resultados con otras pruebas. No se toman decisiones con esta prueba de forma aislada.

6. DISCUSIÓN

El despistaje de retinotoxicidad secundaria al uso de HCQ es un proceso complejo que implica la realización de múltiples pruebas y que aumenta la carga asistencial en las consultas ambulatorias. La implantación de un protocolo telemático de despistaje de retinotoxicidad asociada al uso de HCQ permite llevar un control sobre un mayor número de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión propuestos en este protocolo y permite clasificarlos según el tipo de riesgo de desarrollo de retinopatía que se presente, evitando grandes aglomeraciones en los centros sanitarios, reduciendo el número de visitas presenciales en las consultas y estandarizando el proceso del cribado de manera que todos los pacientes reciben la mejor atención sanitaria, independientemente que el centro sanitario tenga disponibilidad de todas las pruebas a realizar, al hacerse directamente en el hospital.

La realización de este protocolo iniciado en el HUMS en el mes de septiembre de 2020 ha fallado en uno de los principales criterios de inclusión, el factor edad. Esto se debe a la situación sanitaria en la que nos encontramos. Ante esta situación se decide incluir a un mayor número de pacientes independientemente de su edad, para poder realizar un análisis más exhaustivo en todos ellos priorizando esta consulta telemática. En un 57,44% no se cumplió con este criterio de edad de pacientes menores de 55 años.

Teniendo en cuenta este factor edad, durante la realización de las diferentes pruebas de este protocolo telemático no se observan resultados que evidencien grandes diferencias respecto a los pacientes menores de 55 años que se encuentran incluidos en este protocolo.

La prueba más relevante que nos permite sospechar de presencia de retinotoxicidad es el CV 10-2. Sin embargo, esta prueba también es una de las más repetidas dentro del protocolo.

Esto es debido a la subjetividad del paciente a la hora de entender y realizar la prueba, así como del cansancio o concentración del paciente, encontrándose así resultados dudosos que indiquen una sospecha inicial de retinotoxicidad. En esta prueba, el factor edad permite indicar que los pacientes mayores de 55 años obtienen resultados más dudosos de sospecha de retinotoxicidad respecto a los pacientes menores de 55 años.

La repetición del CV 10-2 es una práctica frecuente previo a solicitar un ERG-mf para descartar aquellos pacientes que presentasen un falso positivo en la prueba CV.

Otro factor a destacar dentro de este protocolo telemático es la importancia de obtener imágenes oftalmológicas de calidad en las diferentes pruebas realizadas, dado que detectar las pruebas de mala calidad susceptibles de tener que ser repetidas agilizaría el despistaje al acortar los tiempos de realización de una segunda prueba si los solicita el operador directamente en otro tiempo, especialmente en los pacientes con FFRR.

La evaluación de la calidad de las imágenes obtenidas en cada una de las pruebas dentro de este protocolo es realizado por un enfermero. La incorporación del óptico-optometrista en esta evaluación puede ser de gran importancia comprobando que las pruebas se realicen de forma adecuada y se comprueben los resultados obtenidos para obtener un cribado más efectivo dentro de los pacientes seleccionados.

La correcta realización del CV 10-2 y la obtención de resultados de calidad es de especial importancia debido a la subjetividad de la prueba. Para medir la calidad de esta prueba debemos fijarnos en los principales parámetros de normalidad del CV (PF, FP, FN). Obtenemos una mala calidad de imagen de esta prueba cuando las pérdidas de fijación son superiores a un 20% y cuando los falsos positivos y negativos son superiores al 15%. Algunas recomendaciones para mejorar la calidad de imagen en esta prueba es comprobar que el paciente entiende correctamente su realización, así como la instilación de lágrima artificial antes de comenzar la prueba para que película lagrimal se encuentre estabilizada y se puedan obtener resultados adecuados. La repetición de la prueba CV 10-2 por mala calidad de imagen en este cribado telemático se realiza en 15 pacientes de los cuales en un 75% de los casos finalmente se obtuvo un resultado normal.

Durante la realización de la prueba OCT la medición de la calidad de imagen obtenido se analiza mediante el parámetro ART. Este parámetro numérico es el valor medio de los barridos realizados durante esta prueba. Esta calidad de imagen también se muestra de manera gráfica mediante una barra de color azul que indica que la calidad es buena y la largura de esta barra nos indica la intensidad de la señal. En este protocolo se considera que un resultado ART igual o superior a 15 indica una buena calidad de imagen. Algunas recomendaciones para mejorar la calidad de imagen en esta prueba es asegurarnos de la correcta alineación del paciente y del correcto enfoque centrado de la imagen del escáner durante la realización de la prueba y la captura de la imagen final obtenida. La repetición de la prueba OCT por mala calidad de imagen se realiza en 1 paciente. Tras esta segunda prueba se obtuvo un resultado que indica normalidad.

Durante la realización de la prueba AFF la medición de la calidad de imagen obtenido se analiza mediante un parámetro numérico que indica la intensidad de la señal obtenido. Además, también se tiene en cuenta de forma subjetiva por el profesional que realiza esta prueba el patrón de fondo de ojo correspondiente al paciente.

En este protocolo se considera que un resultado igual o superior a un valor de 75 indica una buena calidad de imagen. Algunas recomendaciones para mejorar la calidad de imagen en esta prueba la correcta alineación pupilar del paciente con el instrumento. En caso de que el diámetro pupilar del paciente sea inferior a 2,5 mm es necesario la dilatación pupilar del paciente tras la aceptación de una orden oftalmológica para que las imágenes los resultados obtenidos sean adecuados. La repetición de AFF por mala calidad de imagen se realiza en 5 pacientes.

Para confirmar la presencia de signos que indiquen retinotoxicidad en la prueba ERG-mf, se compararon los resultados estándar afectación paracentral (anillos 2-3-4) con la ratio entre sus diferentes anillos (*Ring ratio*) comparando las ratios con los valores de normalidad de Lyons (tabla 15) (19).

PARÁMETROS	LÍMITE DE NORMALIDAD SEGÚN RANGO DE EDAD					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
R1	40,3	33,4	26,4	19,4	12,5	5,5
R1/R2	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
R1/R3	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
R1/R4	6,9	6,9	6,9	6,9	6,9	6,9
R1/R5	7,7	7,9	8,1	8,3	8,4	8,6

Tabla 15. Coeficientes de normalidad Ring/Ratio ERG-mf según la edad del paciente (19).

El método de ratios de anillo fue más sensible que la interpretación estándar del ERG-mf para la detección de casos de retinotoxicidad precoz por HCQ y más comparable con los defectos campimétricos. En aquellos casos en los que la interpretación estándar no coincide con los defectos típicos de retinotoxicidad por HCQ o no concuerda con el resto de las pruebas previamente realizadas, el método de los ratios de anillo ayudó a confirmar o descartar retinotoxicidad.

La efectividad de este cribado telemático fue buena. En 177 pacientes (99,96%) se descarta la presencia de retinotoxicidad asociado al uso de antipalúdicos como la HCQ, mientras que en 7 pacientes (3,8%) se muestran signos claros que evidencian la presencia de retinotoxicidad.

7. CONCLUSIONES

- El cribado telemático de la retinotoxicidad asociada a HCQ ha cumplido el estándar del 70% de efectividad en una única visita (84,81% de los casos). Una minoría de los pacientes incluidos en este cribado necesitaron la repetición de diferentes pruebas como OCT, AFF y especialmente CV 10-2 debido a causas relacionadas con la obtención de una mala calidad de imagen en las pruebas o falta de colaboración por parte del paciente (15,18%).
- El cribado de retinotoxicidad asociada a la HCQ mediante el protocolo telemático se consideró eficiente. Todos los pacientes que salieron y no fueron devueltos al cribado por presentar retinotoxicidad fueron derivados a la consulta de Retina Médica con resultados compatibles con retinotoxicidad. Los que no fueron compatibles, volvieron al cribado mediante el protocolo telemático
- La mayor parte de los pacientes que tuvieron que repetir algunas pruebas del cribado obtuvieron finalmente un resultado de normalidad (75%), de ahí la importancia de la realización de las pruebas por parte de un óptico-optometrista que sepa evaluar la calidad de las pruebas y tenga recursos para solucionar la falta de calidad de las mismas.
- El ERG-mf permitió confirmar el diagnóstico de retinotoxicidad en la mitad de los pacientes que fueron sometidos a esta prueba. El análisis de la ratio de los anillos fue el parámetro más útil dado que tenía una mejor correlación con el resto de las pruebas del cribado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Ferrer, J. M., Sáez-Moreno, J. A., & Rodríguez-Hurtado, F. J. (2014). Hydroxychloroquine retinopathy: new evidence and recommendations. *ACTUALIDAD MEDICA*, 99(792), 85–91.
2. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014 Sep;132 (9): 1105-1112.
3. Marmor, M. F., Kellner, U., Lai, T. Y., Melles, R. B., & Mieler, W. F. (2016). Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 123(6), 1386–1394.
4. Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1964;71:238-245.
5. Rosenthal RA, Kolb H, Bergsma D, Huxoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the resus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:1158-1175.
6. Nayfield SG, Gorin MB. *Tamoxifen-associated eye disease. A review.* *J Clin Oncol* 1996; 14: 1018-26.
7. Porfirio Orozco-Gómez, L., & Ruíz-Morfin, I. (2005). Maculopatía en ojo de buey. *Revista Mexicana oftalmología*, 1(79), 51–53.
8. 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 (London, England)*. 2018;32(7):1168-73.
9. Heidelberg Engineerin (2009). *Spectralis OCT Guía rápida*. Heidelberg Engineerin. https://www.seeof.es/archivos/eventos/adjunto_2012_47_2.pdf
10. *Humphrey HFA II-i - Perimetría - Glaucoma - Medical Technology | ZEISS España.* (2019). Zeiss. <https://www.zeiss.es/meditec/aplicaciones/oftalmologia-y-optometria/glaucoma/diagnostics/perimetry/humphrey-hfa-ii-i.html>
11. *Cámara de fondo de ojo Zeiss Clarus 700.* (2019, 1 noviembre). Zeiss (España). <https://www.zeiss.es/meditec/product-portfolio/captura-de-imagenes-del-fondo-del-ojo/clarus-700.html>
12. *Heidelberg Engineering consolida su OCT Spectralis añadiéndole la función de AutoFluorescencia.* Bloss.(2018). BlossGroup. <https://www.blossgroup.com/news/heidelberg-engineering-consolida-su-oct-spectralis-anadiendole-la-funcion-de-autofluorescencia/>
13. Pérez García, E., Hernández Echevarría, O., Rodríguez Martínez, Y., & Gómez González, J. (2016). Obtención, interpretación y usos del electrorretinograma multifocal. *Revista Cubana de Oftalmología*, 1(29), 105–123. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcuboft/rco-2016/rco1611.pdf>
14. *Clinical Tests.* (2021, 19 marzo). Diagnosys LLC. <https://www.diagnosysllc.com/clinical/clinical-tests/>

15. *Campímetro ZEISS Humphrey 750* (2020)<https://es.bimedis.com/aitem/campimetros-zeiss-humphrey-750i-1406924>
16. *Cámara de fondo de ojo ZEISS CLARUS 700*. (2020). Medical Technology | ZEISS España. <https://www.zeiss.es/meditec/product-portfolio/captura-de-imagenes-del-fondo-del-ojo/clarus-700.html>
17. *SPECTRALIS OCT - The modular Imaging Platform | Heidelberg Engineering*. (2021). HeidelbeEngineering. <https://businesslounge.heidelbergengineering.com/us/en/products/spectralis/spectralis/>
18. Espion (2021). *Almevan*. Almevan. <http://www.almevan.com/VisionEspion.html>
19. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol*. 2009 Feb;118(1):29-36. doi: 10.1007/s10633-008-9130-0. Epub 2008 May 9. PMID: 18465156.