



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Toxicidad de la hidroxicloroquina en coroides: estudio comparativo del grosor coroideo mediante tomografía de coherencia óptica en sujetos sanos y con lupus erimatoso sistémico

Autor/es:

María Gómez Corcés

Director/es:

Silvia Méndez Martínez

Francisco De Asís Bartol-Puyal

Facultad de Ciencias
Grado en Óptica y Optometría

Curso 2021/2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
HIPOTESIS	3
OBJETIVOS	3
ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN GENERAL	5
1.1. COROIDES	6
1.1.1. Consideraciones anatómicas de la coroides	6
1.1.2. Funciones de la coroides	7
1.2. ENFERMEDADES REUMÁTICAS SISTÉMICAS AUTOINMUNES	7
1.2.1. Lupus erimatoso sistémico.....	7
1.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	7
1.3.1. Principios de la OCT	8
1.3.2. Spectralis HRA + OCT	9
1.3.3. Swept Source OCT	10
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
2.1. DISEÑO	10
2.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	10
2.3. PROTOCOLO EXPLORATORIO	11
2.3.1. Pruebas refractivas.....	11
2.3.2. Otras pruebas de exploración oftalmológica	11
2.3.3. Pruebas estructurales de fondo de ojo	12
2.4. ESTADÍSTICA	13
3. RESULTADOS	13
4. DISCUSIÓN.....	17
4.1. ESTUDIO DE LAS VARIABLES.....	17
4.2. RESULTADOS ESPESOR COROIDEO MEDIDO CON SS-OCT:	18
4. 2. RESULTADOS ESPESOR COROIDEO MEDIDO CON SD-OCT:.....	18
5. CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	25

RESUMEN

La hidroxiclороquina es un principio activo usado de forma habitual en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas, como el lupus erimatoso sistémico. Se pretende con este estudio establecer si la coroides presenta un papel activo en la etiopatogenia de la retinopatía por hidroxiclороquina, apoyado en los protocolos de despistaje de retinotoxicidad creados por diferentes organismos del ámbito de la medicina oftalmológica. Además, se afianza el estudio de coroides mediante tomografía de coherencia óptica como el *Gold Standard* en la toma de datos, visualización y reproducibilidad de estos.

HIPOTESIS

Se piensa que el estudio de la coroides en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes como el lupus erimatoso sistémico podría ser muy interesante como biomarcador no invasivo de la evolución de la enfermedad, pero dicho grosor se puede ver modificado no sólo por la enfermedad en sí misma, sino por el consumo de fármacos como la hidroxiclороquina, que podría modificar el grosor coroidal. Los protocolos de despistaje de la retinotoxicidad asociada al consumo de antipalúdicos como la hidroxiclороquina dicta que es a partir del quinto año cuando se debe vigilar dicha retinotoxicidad, pero no se hace referencia a la afectación coroidal de la hidroxiclороquina.

OBJETIVOS

1. Medir y evaluar el espesor coroidal en pacientes afectados de lupus erimatoso sistémico y relacionarlos con los de pacientes sanos y así establecer una posible relación de la variación del grosor coroidal, aumento o reducción en pacientes con esta enfermedad a tratamiento con HCQ.
2. Establecer una posible relación de la variación del espesor coroidal en base al tiempo que lleva el paciente de lupus erimatoso sistémico en tratamiento con medicamentos con hidroxiclороquina.
3. Realizar una comparación de la medida del grosor coroidal con dos instrumentos de medida diferentes, Spectralis OCT+HRA y OCT Tritón, con la finalidad de comparar la semejanza de resultados entre ambos.

ABREVIATURAS

AAO: *Academy of Ophthalmology*

AR: artritis reumatoide

AV: agudeza visual

DM: desviación estándar

EDI: Enhanced Depth Imaging

EPR: epitelio pigmentario de la retina

ERAS: enfermedad reumática autoinmune sistémica

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

HCQ: hidroxicloroquina

HUMS: *Hospital Universitario Miguel Servet*

IMC: índice de masa corporal

LES: lupus erimatoso sistémico

MIIC: miopatías idiopáticas inflamatorias crónicas

OCT: tomografía de coherencia óptica

PIO: presión intraocular

RCOph: *The Royal College of Ophthalmologists*

SAF: síndrome antifosfolípido

SD-OCT: OCT de dominio espectral

SE: equivalente esférico

SER: Sociedad Española de Reumatología

SS- OCT: Swept Source OCT

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

La hidroxiclороquina (HCQ) es un principio activo perteneciente al grupo de fármacos antipalúdicos o también denominados antimaláricos. Hoy en día tiene un uso generalizado como tratamiento de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS). Estas constituyen un grupo de patologías que afectan principalmente a las articulaciones y se caracterizan por la destrucción de tejidos del individuo marcada por su propio sistema inmunitario (1).

Además, aunque con menor frecuencia, la HCQ también se usa como tratamiento oncológico, de enfermedades cardíacas o diabetes mellitus tipo I y II (*ver anexo I*) (2). Asimismo, durante los primeros estadios de la pandemia provocada por la Covid-19, la HCQ ha sido administrada como tratamiento por sus efectos antivirales y antiinflamatorios (3).

En 2016, la Sociedad Española de Reumatología (SER) publicó el último estudio (EPISER2016) a nivel nacional acerca de la prevalencia de ERAS, situando la prevalencia en un 0,33% de pacientes con síndrome de Sjögren, 0.21% en pacientes con lupus erimatoso sistémico y un 0.82% en artritis reumatoide (4).

A pesar de que la mortalidad en las ERAS presenta valores bajos en comparación con otras enfermedades (5), sí que se ve un aumento de la mortalidad si se equiparan con las tasas de la población sana (1), o con los pacientes en tratamiento con HCQ. Sin embargo, una terapia continua con HCQ, sin control oftalmológico puede dar lugar a una posible pérdida visual irreversible a causa de la toxicidad que este principio activo puede producir en retina (6).

Ronald B et al realizaron en 2014 el estudio epidemiológico más amplio sobre retinopatía por HCQ hasta hoy en día, con una muestra de 2361 pacientes tratados durante mínimo 5 años de forma continuada (7). En este estudio se concluyó que la prevalencia de toxicidad en retina por HCQ era mayor que la presentada en estudios previos, siendo de forma global de en torno al 7.5%. Factores como la duración del tratamiento o la dosis diaria aumentan la probabilidad de padecer retinopatía, dosis de 4-5 mg/kg/día durante menos de 10 años otorgaban una prevalencia del 2% mientras que esta aumentaba al 20% si el tratamiento se prolongaba a 20 años o al 50% si, además, superaban esas dosis.

Es por ello, que se insta a la realización del despistaje de retinopatía por HCQ como los creados por *The Royal College of Ophthalmologists* (RCOph) (8)(9) o *American Academy of Ophthalmology* (AAO) (10) para detectar precozmente los signos de retinopatía y pérdida visual irreversible. Ambos protocolos recomiendan empezar el seguimiento a partir de los 5 años de tratamiento con HCQ siempre que no se den factores de riesgo adicionales como una toma mayor de 5 mg/kg/día, deterioro de la función renal o un uso concomitante de tamoxifeno, ya que en estos casos ambas guías recomiendan realizar el screening al año del tratamiento.

Aunque el mecanismo de la toxicidad de la HCQ no se conoce con exactitud, se ha demostrado que esta se acumula en los lisosomas de células melanocíticas como las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), coroides, cuerpo ciliar, iris o retina alterando su función (11).

Además, en estudios recientes se señala la posibilidad de una relación de la variación del espesor coroidal y las ERAS, así como una dependencia de este con la toma continuada de HCQ (12)(13)(14). También se ha visto que los pacientes con lupus presentan un engrosamiento inicial con un

adelgazamiento generalizado posteriormente de coroides (15)(16)(17). Por el contrario, en los pacientes con síndrome de Sjögren se observa un engrosamiento de la coroides, especialmente en la parte superior (15) sin tener en cuenta siempre el posible efecto de la HCQ en el grosor coroideo en estos pacientes.

En el presente trabajo se desarrolla un estudio comparativo del espesor coroideo, medido con dos sistemas de tomografía de coherencia óptica diferentes, en el cual, se estudian 24 pacientes en tratamiento con HCQ durante al menos 5 años afectados por lupus erimatoso sistémico (LES) y 12 pacientes sanos con el objetivo de concluir si la coroides presenta un papel activo en la etiopatogenia de la retinopatía por hidroxiclороquina y la propia enfermedad.

1.1. COROIDES

Para la comprensión del estudio se precisa un breve recuerdo anatómico y fisiológico de la coroides.

1.1.1. Consideraciones anatómicas de la coroides

La coroides (*ver figura 1.A*) (también denominada túnica vascular), es la parte más posterior de la úvea, se extiende desde el nervio óptico hasta la pars plana, donde se convierte en cuerpo ciliar. Es un tejido altamente vascularizado y pigmentado (18)(19). Está conformada por tres capas (20):

- Supracoroides: capa más externa, en contacto con la esclera actúa como fijación de toda la estructura. Está compuesta por láminas de colágeno y fibras elásticas que rodean melanocitos y fibroblastos (*ver figura 1.B*).
- Estroma: capa vascular formada por las ramificaciones de las arterias ciliares posteriores y de tejido conectivo que contiene melanocitos y fibroblastos.
- Coriocapilar: zona capilar de la coroides. Estos capilares son gruesos y de pared fina. La Membrana de Bruch, la estructura más interna de coroides, se sitúa entre la coriocapilar y el EPR actuando por ende como membrana basal.

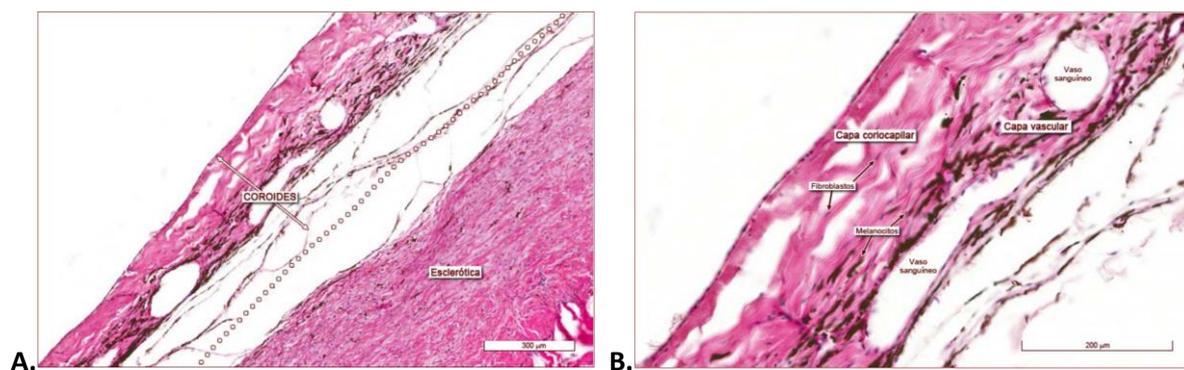


Figura 1. A. Imagen histológica de coroides y esclera. B. Imagen aumentada en la que se observan fibroblastos y melanocitos. imágenes extraídas de Atlas de histología de la Universidad de Zaragoza (21)

Su espesor central en ojos sanos es de en torno a 272 - 448 µm. El grosor de la coroides no presenta un valor estándar para totalidad de la población, sino que hay numerosos factores que influyen, como son la edad, el sexo, los errores refractivos, la raza o los cambios hormonales, como los experimentados durante la menstruación o el embarazo (22)(23). Esta variación del espesor también

puede ser secundario a enfermedades como la diabetes, la hipertensión o a factores evitables como ser fumador (*ver anexo II*) (22)(24).

1.1.2. Funciones de la coroides

La coroides presenta dos funciones principales:

-Función de nutrición: es la encargada de la irrigación y aportación de nutrientes y oxígeno fundamentalmente al EPR y los fotorreceptores (retina externa)

-Función de control térmico: actuando como mecanismo de defensa ante cambios térmicos bruscos derivados de la exposición a la luz brillante y regulando la temperatura ocular.

También juega un papel importante en el control de la presión intraocular (PIO) mediante control vasomotor del flujo sanguíneo y con el drenaje del humor acuoso a través de la vía uveoescleral (18)(19).

1.2. ENFERMEDADES REUMÁTICAS SISTÉMICAS AUTOINMUNES

Las ERAS se caracterizan principalmente por la inflamación crónica de articulaciones y tejidos, así como por la producción de autoanticuerpos y destrucción de los tejidos por el propio sistema inmunitario del sujeto. Estas enfermedades presentan una mayor prevalencia en mujeres (25)(26).

Como ya se ha comentado con anterioridad, estas enfermedades no presentan un alto grado de mortalidad, no obstante, dificultan a quien las padece un desarrollo normal de las actividades diarias, incapacidad y pérdida de la calidad de vida.

Se incluyen en este grupo las siguientes enfermedades: artritis reumatoide (AR), enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica cutánea, lupus erimatoso sistémico (LES), miopatías idiopáticas inflamatorias crónicas, síndrome antifosfolípido (SAF), síndrome de Sjögren's y vasculitis necrotizantes sistémicas (1).

Se detalla a continuación la enfermedad a estudio:

1.2.1. Lupus erimatoso sistémico

El Lupus erimatoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar a múltiples tejidos y órganos, comúnmente los riñones, las articulaciones y la piel. Presenta una alta predilección por el sexo femenino y más concretamente en edades de entre 15 y 50 años (26)

La sintomatología clínica varía entre síntomas leves como erupciones en la piel o ulceraciones en las mucosas hasta graves o incluso mortales. Además, estos pacientes presentan una mayor tendencia a enfermedades de carácter cardiovascular (26)(27). El inicio del LES está marcado por la interacción de factores genéticos, factores ambientales y el sistema inmunitario y hormonal del paciente.

1.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés: *optical coherence tomography*), una técnica de imagen de alta resolución (en torno a 10 μ m) que genera cortes transversales de los tejidos mediante una fuente de luz cercana al infrarrojo (*ver figura 2*) lo que permite obtener un perfil de su profundidad y estructura sin necesidad de contacto directo con el propio tejido. La OCT permite obtener imágenes del segmento anterior, cristalino y retina con una alta sensibilidad y una resolución

superior a la que nos ofrece la biometría ocular (alrededor de 100 μm) (28)(29). Desde su aparición en los años 90 este instrumento de medida se ha consolidado como una herramienta indispensable en la práctica clínica para el diagnóstico, control y seguimiento de multitud de patologías de carácter oftalmológico (30)(28).

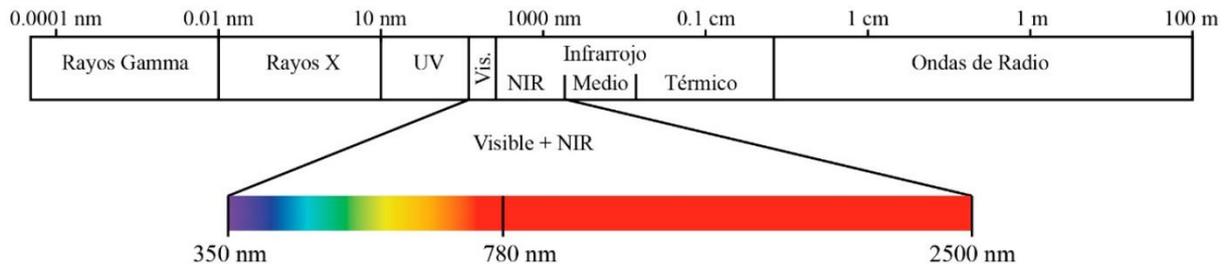


Figura 2. Rango del espectro visible e infrarrojo cercano. Imagen extraída de Boscalia Technologies (31).

1.3.1. Principios de la OCT

El funcionamiento de la OCT se basa en la interferometría de baja coherencia, cuyo principio óptico es la emisión de luz infrarroja al tejido de interés, con la finalidad de medir el retardo de su reflexión (en comparación con un haz de referencia) para trazar un mapa tomográfico de este. El sistema básico de la OCT es el interferómetro de Michelson (*ver figura 3*), un instrumento óptico de medida basado en fenómenos interferenciales (29)(32).

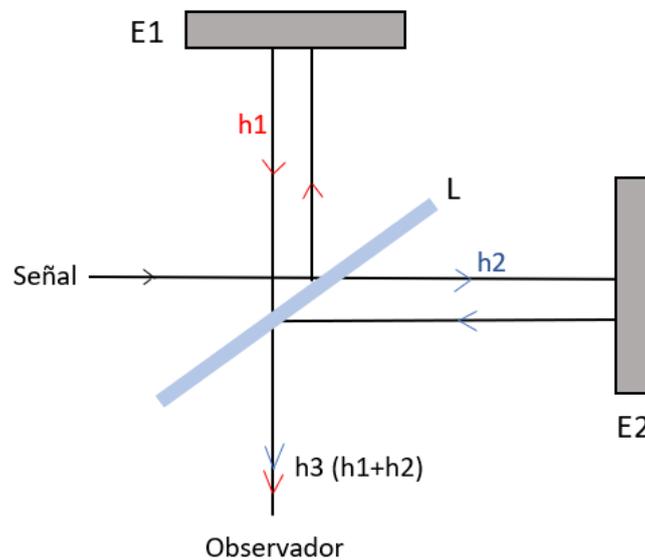


Figura 3: Esquema Interferómetro de Michelson. L: lámina semiespejada, E₂ y E₁: espejos perpendiculares entre sí, señal: fuente de luz extensa. La fuente de luz extensa ilumina la lámina (L) donde la luz se divide en dos haces de igual intensidad (h₁ y h₂). Ambos haces se reflejan en los espejos y vuelven a la lámina, donde nuevamente se transmiten y reflejan al 50%, dando origen al rayo 3 (superposición de 1 y 2).

El mapa tomográfico se traza con el análisis de la reflexión de los múltiples haces contiguos que son proyectados en el tejido biológico. En el caso de la retina y coroides, ambas estructuras están formadas

por una serie de capas y cada una de ellas ofrece una reflexión de mayor o menor amplitud. Así pues, si dicha reflexión es alta se reconoce un bloqueo al paso de la luz, por el contrario, una baja reflectividad expresa una baja resistencia al paso de los infrarrojos. En el caso de trabajar en escala de grises una alta reflectividad se traducirá en la imagen proporcionada por la OCT con un patrón de tonos grises claros o colores amarillos y verdes si el mapa es en escala de color mientras que una baja reflectividad corresponderá con grises oscuros-negros o con colores negros-azules, si se muestra en escala de grises o de color respectivamente (ver figura 4) (29)(33)(34)(35).

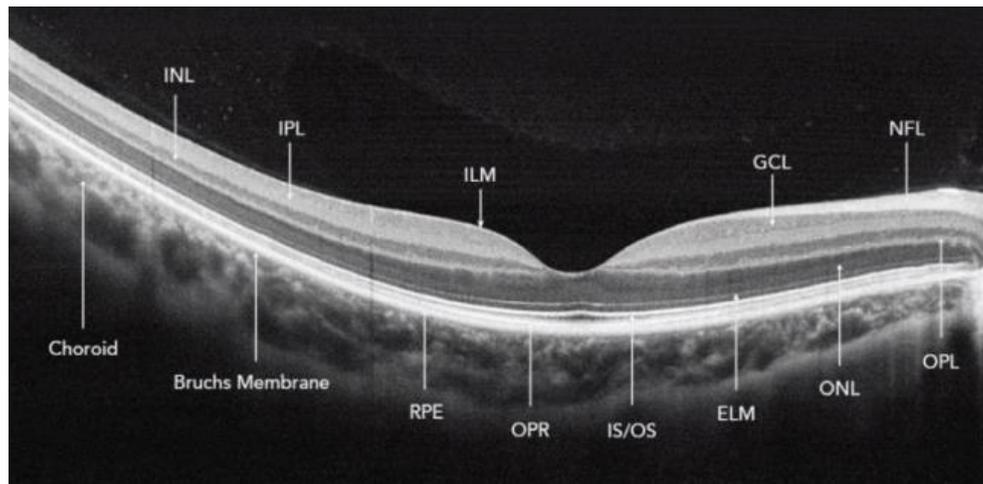


Figura 4. Imagen a nivel macular adquirida mediante OCT. Se observan las diferentes capas que conforman la retina neurosensorial y el EPR. Limítrofe al EPR encontramos la coroides. EML (*External Limiting Membrane*), GCL (*Ganclionar Cell Layer,*), IML (*Internal Limiting Membrane*), INL (*Inner Nuclear Layer*), IPL (*Inner Plexiform Layer*), IS/OS (*Inner Segment/Outer Segment of photoreceptor*), RPE (*Retinal Pigment Epithelium*), NFR (*Nerve Fiber Layer*), ONL (*Outer Nuclear Layer*), OPL (*Outer Plexiform Layer*). Imagen extraída de Gomez S. Neuroretinitis asociada a toxoplasma. Instituto Barraquer Barcelona (36).

A continuación, se detallan los dos instrumentos de medida, ambos tomógrafos de coherencia óptica (OCT) con los que se han recogido los datos de espesores coroideos en el presente estudio:

1.3.2. Spectralis HRA + OCT

Desarrollado en el año 2006 por la empresa *Heidelberg Engineering* (37), esta tecnología combina la OCT de dominio espectral (SD-OCT, por sus siglas en inglés: *spectral domain-OCT*) (también denominada de dominio Fourier) y el oftalmoscopio de barrido confocal de láser. Este sistema permite un análisis profundo de los tejidos gracias a su capacidad de discriminación de cambios anatómicos del orden de 1 μm (28)(38)(37).

El sistema Spectralis HRA + OCT incorpora un diodo superluminiscente, de banda ancha para la iluminación y un espectrómetro como unidad de detección. El SLD tiene una longitud de onda central de 880 nm y un ancho de banda espectral de 40 nm, lo que resulta en una resolución axial de aproximadamente 7 μm y una profundidad de penetración en el tejido de 1.9 mm.

Este sistema, dispone de un modo de adquisición de imágenes denominado *Enhanced Depth Imaging* (EDI), diseñado para la adquisición de imágenes de coroides y esclerótica. Este software permite obtener perfiles más detallados de las capas más internas (39)(40).

1.3.3. Swept Source OCT

Desarrollado por la empresa japonesa *Topcon*, este instrumento de medida se basa en la tecnología Swept Source (SS-OCT). Utiliza un láser de barrido con una longitud de onda de 1050 nm lo que le confiere una alta capacidad de penetración, posibilitando la visualización y el análisis de coroides y esclera, además de atravesar medios con poca transparencia sin la necesidad de sistema EDI. La velocidad de adquisición imágenes de este sistema supera en velocidad a la SD-OCT (41).

Estudios como el realizado por *Adhí M et al* en el año 2014 (41) señalan una precisión en la diferenciación de la unión coroideo-escleral del 100% para ojos normales, en ausencia de patología.

Ambos instrumentos se han consolidado como los métodos estándar en la práctica clínica para la visualización y medida del polo posterior del ojo, más concretamente de las capas que conforman la retina y las estructuras más internas, coroides y esclera. Así como un método de detección temprana y posterior seguimiento de patologías complejas gracias que ambos almacenan las imágenes adquiridas a lo largo del tiempo en una base de datos individualizada para cada paciente (42)(43).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO

Este estudio es un análisis tipo descriptivo analítico transversal en el cual se ha analizado el efecto de la variación del espesor coroideo en pacientes con LES en tratamiento con HCQ con respecto a la población sana.

2.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio se incluyen pacientes con lupus erimatoso sistémico y pacientes sanos como grupo control, derivados del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). Del mismo modo se reclutan pacientes desde consultas externas de Medicina Interna y Reumatología que tras ser informados hayan deseado participar en el estudio. La población sana que actúa como grupo control son profesionales sanitarios y conocidos del HUMS que han querido participar en el ensayo.

Se valoraron un total de 36 pacientes de ambos sexos, 24 (66.7%) con lupus erimatoso sistémico en tratamiento con HCQ, de los cuales 23 (95,8%) eran mujeres y 1 (4,2%) hombres y 12 (33.3%) sujetos sanos como grupo control de los cuales 11 (91,6%) eran mujeres y 1 (8,4%) hombres. Las edades de los participantes están comprendidas entre 19 y 63 años. Se ha seleccionado un ojo por paciente y se ha priorizado el ojo que, tras el análisis de las imágenes proporcionadas por los sistemas de OCT, otorgaba una mejor calidad discriminativa de las estructuras de retina y coroides.

Criterios de inclusión:

- Edad igual o superior a 18 años

- Paciente diagnosticado con alguna ERAS
- En tratamiento con HCQ o que vaya a iniciarse en los próximos meses

Criterios de exclusión:

- Enfermedad sistémica activa que esté necesitando dosis de corticoides mayores a 5 mg/día o que se haya precisado en los últimos 3 meses previos a la primera prueba del ensayo
- Mujeres embarazadas o en periodo de postparto
- Cirugía oftálmica en los últimos 3 meses
- Presencia de enfermedad oftalmológica
- Miopía mayor a -6,00D u ojos con una longitud axial superior a 26 mm
- Hipermetropía mayor a +3,00D
- PIO > 21 mmHg o glaucoma
- Cataratas avanzadas (*con un grado superior a 3 según la clasificación "Lens Opacity Classification Scheme"*) u otras opacidades de medios que dificulten la adquisición de imágenes con buena calidad

2.3. PROTOCOLO EXPLORATORIO

El protocolo exploratorio incluía las siguientes pruebas: toma de agudeza visual, exploración con lámpara de hendidura, autorrefractómetro, toma de PIO, IOL Master y, bajo dilatación pupilar se realizaron las medidas de OCT con dos sistemas diferentes de adquisición de imagen: Spectralis Heidelberg Engineering® y Tritón de Topcon®, al ser las dos tecnologías que en la actualidad nos permiten estudiar la coroides.

Todas las pruebas fueron realizadas entre las 16,00h y las 19;00 horas para evitar una inestabilidad en los resultados.

2.3.1. Pruebas refractivas

Se tomó la AV en visión lejana monocularmente en ambos ojos, con la mejor corrección refractiva posible del paciente y en condiciones de luz fotópica. El optotipo utilizado es *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) retroiluminado, el *Gold Standard* en investigación por su precisión y estandarización.

Este optotipo utiliza como escala de medida el ángulo de mínima resolución (logMAR) para facilitar los cálculos al ser una variable continua. La medida de la AV se realizó a 3 metros y con un contraste del 100% correspondiente a letra negra sobre fondo blanco.

Se realiza un autorrefractómetro para obtener una estimación del defecto refractivo y una toma de la medida de la longitud axial mediante *IOL Master* para descartar posibles criterios de exclusión.

2.3.2. Otras pruebas de exploración oftalmológica

-Tonometría Goldmann, previa instilación de *Colircusi Fluotest* (fluoresceína + anestésico) Novartis®.

-Biomicroscopía: estudio del cristalino u otras causas de opacificación de medios que dificulten la adquisición de imágenes con OCT. Para la exploración de córnea y conjuntiva se utiliza filtro luz cobalto (excitador de la fluoresceína).

Análisis de anejos oculares para descartar otras anomalías y prueba de *Van Herik* para valorar si se puede realizar la dilatación de fondo de ojo.

2.3.3. Pruebas estructurales de fondo de ojo

Previa dilatación pupilar con *colirio Tropicamida, Novartis*® (única posología) realizamos las pruebas de medida de espesor de coroides mediante dos sistemas de OCT diferentes, Spectralis HRA + OCT y Swept Source OCT (Triton).

Heidelberg Spectralis OCT

Modo de adquisición:

- Cubo macular: denso + EDI + líneas largas + frames + centrado en fóvea
- Multimodal

Las medidas del grosor de coroides se realizaron de forma manual con el programa de visualización de imágenes de *Heidelberg Engineering*.

Se realizan medidas en tres cortes de retina en base al número de Scans, para 48 Scans se analizan 3 cortes: 13, 25 y 37 y para 25 Scans, sus equivalentes 7, 13 y 19. Tomando como el centro del plano la mitad de la depresión foveal medimos 1000 μm a la derecha y a la izquierda, a partir de esos tres puntos de referencia se obtienen el espesor coroidal (*ver figura 5*).

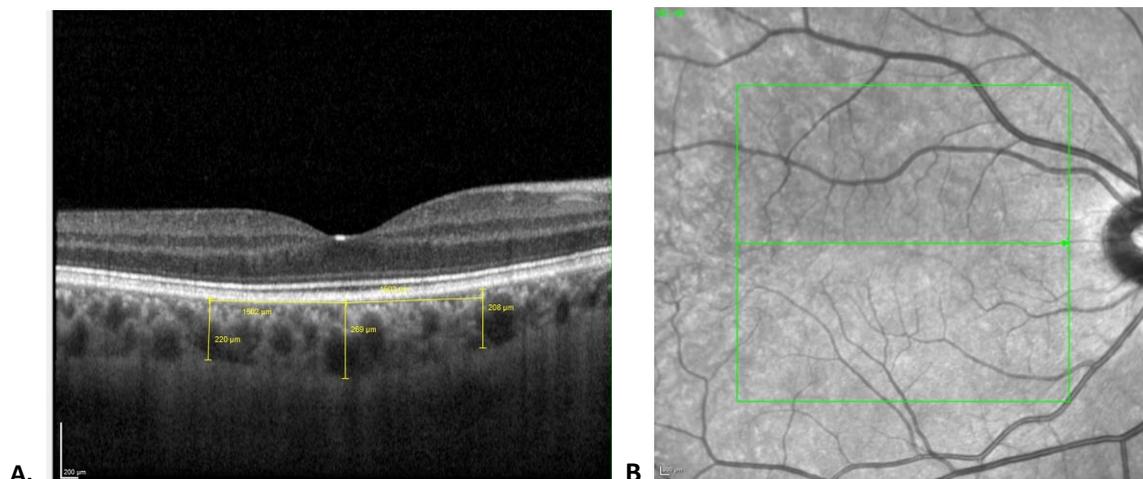


Figura 5. A. Representación de medida del espesor coroidal de forma manual. Las líneas amarillas en vertical indican la medida del grosor de la capa de coroides en μm . **B. Representación de una línea Scans 25 en una imagen de 48 Scans.**

Triton OCT

Modo de adquisición:

- Cubo macular 7x7
- Retinografía

Las medidas del espesor coroidal se realizan de forma automática por el instrumento.

Las áreas del ETDRS (ver figura 6) están conformadas por 3 círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm (de dentro a fuera) de diámetro alrededor de la fovea, a su vez los dos anillos más externos se subdividen en cuatro cuadrantes: superior, inferior, temporal y nasal (44).

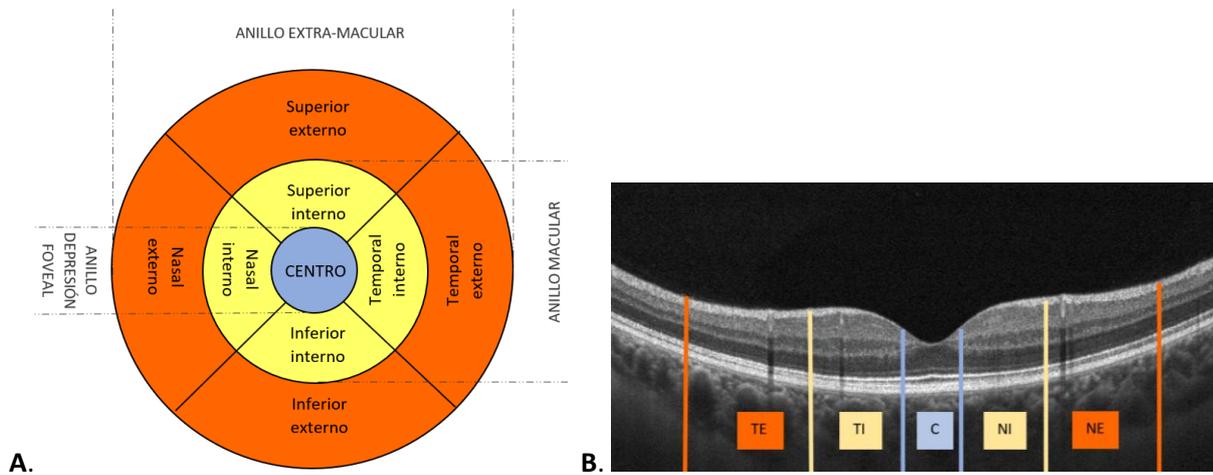


Figura 6. A. ETDRS OCT-Trition. B. Extrapolación del diagrama de ETDRS a retina. C: centro; NI: nasal interno; TI: temporal interno; NE: nasal externo; TE: temporal externo.

Los modos multimodal y retinografía para SD-OCT y SS-OCT respectivamente tienen como finalidad el descartar posibles lesiones en fondo de ojo que puedan invalidar los resultados.

2.4. ESTADÍSTICA

La estadística se ha realizado con el programa SPSS y los datos se recogieron en una base de datos con el programa informático Excel.

Las variables cuantitativas fueron sometidas previamente a un estudio descriptivo básico tomando como valores representativos la media aritmética y la desviación estándar, como parámetros de centralización y dispersión, respectivamente para aquellas variables con distribución simétrica. Además, se especificaron los mínimos y máximos de los valores de la muestra. La prueba *t student* se utilizó para las comparaciones de las medias de las variables normales continuas independientes. La prueba de *Mann-Whitney* se utilizó para las comparaciones de las medias de dos variables en grupos independientes. Se considera como significativa una $p < 0.05$.

Los datos se seudonimizaron para el estudio, de acuerdo con la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y su Disposición Adicional 17ª.

3.RESULTADOS

Las pruebas realizadas mediante biomicroscopía sugirieron normalidad en todos los sujetos a estudio, ninguno de ellos presentaba opacidad de medios ni ángulo camerular susceptible de cierre asociado a dilatación pupilar.

A modo de índice, se incluyen en este apartado, una primera tabla de las variables sometidas a estudio en ambos grupos, una segunda tabla en la que se recogen las características del tratamiento de los

pacientes con LES, y una tercera y cuarta en las que se presentan los espesores coroides medidos con OCT Triton y con OCT Spectralis respectivamente, además estas últimas combinan gráficos comparativos de dichos espesores del grupo de pacientes con LES y del grupo control.

Se presentan en la *tabla 1* las características de la muestra seleccionada. Las variables son de tipo cuantitativo y en ninguna se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$), por lo tanto, ambos grupos presentan una buena calidad muestral y son comparables entre sí, del mismo modo, nos indica un cumplimiento de varias de las características señaladas en los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 1. Características de la muestra del estudio: edad, peso, altura, IMC, AV fotópica, PIO, S, C, SE, LA, la calidad de la exploración se expresa como DM (desviación media) ($p < 0.05$).

	SUJETOS SANOS		SUJETOS CON LES		ρ
	Media	DM	Media	DM	
Edad (años)	45,01	9,69	43,25	9,65	0,61
Peso (kg)	74,18	16,61	64,93	15,31	0,11
Altura (m)	1,64	0,06	1,60	0,10	0,21
IMC	27,49	5,56	25,36	5,71	0,30
AV fotópica (log)	-0,04	0,14	-0,02	0,16	0,71
PIO	11,75	2,60	13,33	2,57	0,09
S (D)	-1,07	1,90	-0,39	1,01	0,18
C (D)	-0,58	0,44	-1,14	1,32	0,17
SE (D)	-1,33	1,91	-0,83	1,06	0,33
LA (mm)	23,80	1,10	23,87	1,10	0,85

IMC: índice de masa corporal; AV fotópica: agudeza visual fotópica; PIO: presión intraocular; S: esfera; C: cilindro; SE: equivalente esférico; LA: longitud axial

En la *tabla 2* se muestran los datos relativos al tratamiento con HCQ del grupo de pacientes con LES, se analizan la media de inicio de toma de la HCQ, la duración media en meses de tratamiento y la dosis diaria (mg/Kg).

Tabla 2. Características en la toma de HCQ en el grupo de sujetos con LES. La calidad de la exploración se expresa como DM (desviación media).

	Media	DM
Inicio toma HCQ (años)	5,05	0,09
Duración HCQ (meses)	71,83	20,21
Dosis diaria (mg/kg)	3,32	1,00

En la *tabla 3* se muestran los espesores coroides medidos con SS-OCT diferenciando entre sujetos y sanos y con LES, de nuevo $p > 0,05$ por lo que no se puede asumir una diferencia significativa entre ambos grupos.

Se pueden obtener datos tales como que la zona interior-superior del ETDRS (*ver figura 5*) es la que mayor espesor presenta, en sujetos sanos ($275,73 \pm 62,00$) y en sujetos con LES ($266,05 \pm 59,27$). Por el contrario, el espesor es menor en la zona interior-nasal ($241,67 \pm 57,49$) y ($241,52 \pm 67,46$) respectivamente. Esta relación es extrapolable al anillo extra macular del ETDRS (*Out* en la tabla).

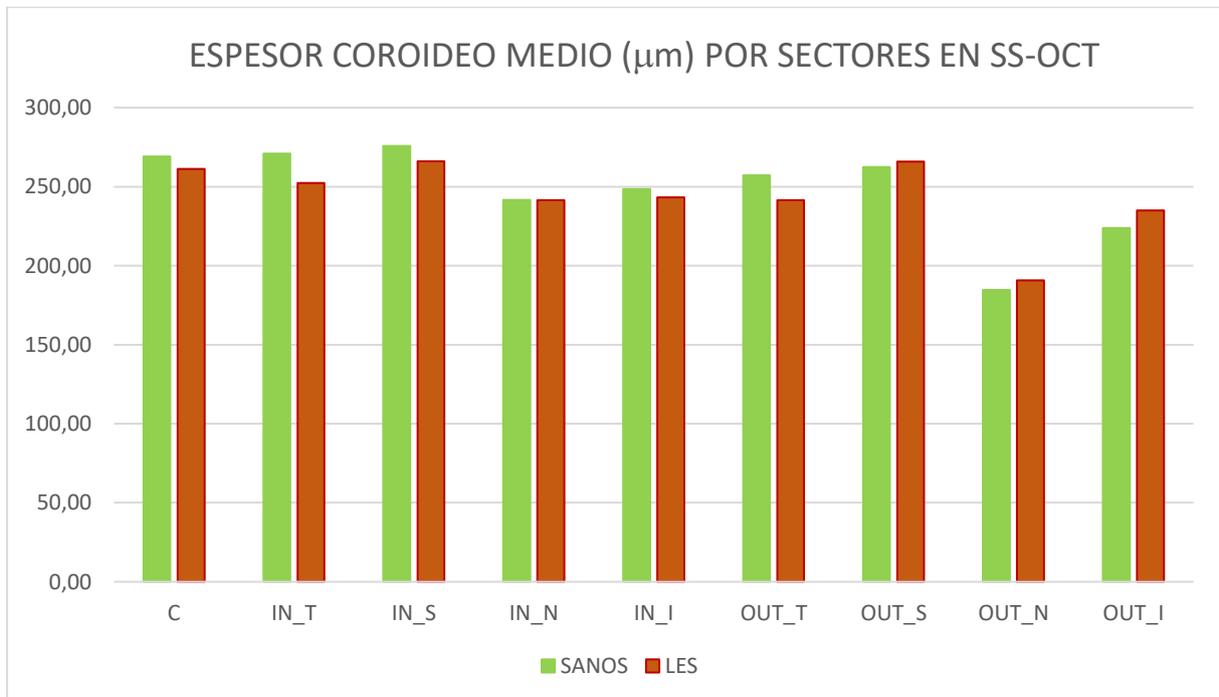
Tabla 3. Espesor coroideo medido con SS-OCT Triton en sujetos sanos y con LES. La calidad de la exploración se expresa como DM (desviación media) ($p < 0,05$).

		SUJETOS SANOS		SUJETOS CON LES		
		Media	DM	Media	DM	ρ
Central		269,14	66,71	261,19	58,17	0,76
In	T	271,01	59,83	252,28	49,18	0,40
	S	275,73	62,00	266,05	59,27	0,70
	N	241,67	57,49	241,52	67,46	1,00
	I	248,42	67,69	243,17	60,49	0,84
Out	T	257,28	61,36	241,38	45,37	0,46
	S	262,41	58,01	265,83	55,16	0,88
	N	184,71	48,28	190,69	66,20	0,81
	I	223,75	63,57	235,04	65,03	0,68
Media espesor total		239,26	49,09	237,88	49,39	0,95
Media espesor centro		260,89	80,81	262,00	63,28	0,97

T: posición temporal; S; posición superior; N: posición nasal; I: posición inferior

En el análisis de la gráfica correspondiente a la *tabla 3* presenta a rasgos generales una tendencia a menores grosores en los pacientes con LES en los cuadrantes del anillo central del ETDRS y un mayor espesor en los externos, a pesar de que no hay diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico 1. Comparación del espesor coroideo medio (μm) en sujetos sanos y con LES con SS-OCT de forma automática.



C: centro; IN; interno; OUT; externo; T: posición temporal; S; posición superior; N: posición nasal; I: posición inferior

En la *tabla 4* se muestran los resultados de los espesores coroideos recogidos mediante SD-OCT de forma manual. En ambos grupos encontramos un espesor mayor en la zona central de los tres cortes debido a la forma estructural natural de coroides. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

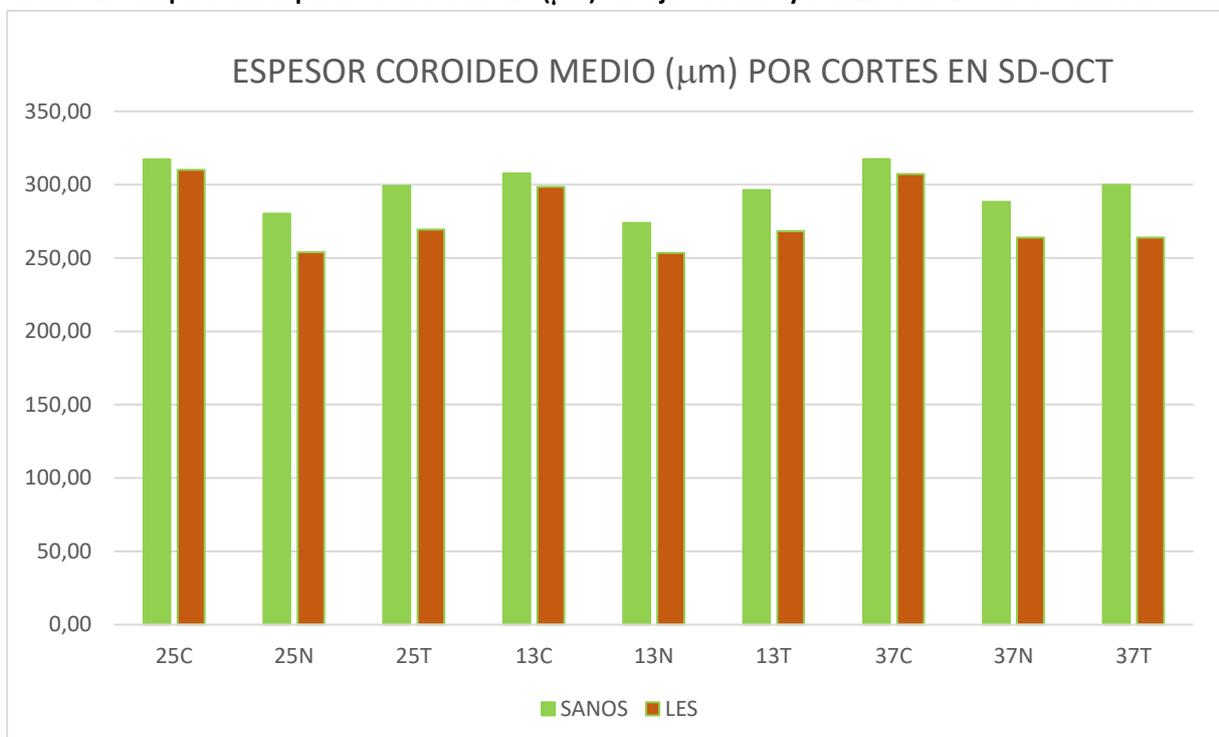
Tabla 4. Espesor coroideo medido con SD-OCT Heidelberg en sujetos sanos y con LES. La calidad de la exploración se expresa como DM (desviación media) ($p < 0,05$).

	SUJETOS SANOS		SUJETOS CON LES		ρ
	Media	DM	Media	DM	
25T	299,25	113,90	269,29	82,97	0,37
25C	317,17	99,23	310,08	101,10	0,84
25N	280,25	101,03	253,92	76,87	0,39
13T	296,33	122,05	268,29	74,55	0,40
13C	307,75	84,06	298,58	85,22	0,76
13N	273,83	72,39	253,38	71,02	0,42
37T	299,75	99,85	295,50	74,45	0,89
37C	317,42	91,95	307,25	80,33	0,74
37N	288,33	88,20	263,83	86,62	0,43

C: posición central; N: posición nasal; T: posición temporal

En el análisis de la gráfica correspondiente a la *tabla 4* observamos un ligero adelgazamiento generalizado en los pacientes con LES pero sin valores estadísticos significativos (*ver tabla 3*).

Gráfico 2. Comparación espesor coroideo medio (μm) en sujetos sanos y con LES con SD-OCT de forma manual.



4. DISCUSIÓN

La hidroxiclороquina es un tratamiento habitual en las enfermedades reumatológicas sistémicas, conocido su carácter reductivo en la prevalencia de la mortalidad en pacientes afectados con esta serie de enfermedades de carácter inflamatorio. La retinotoxicidad de este principio activo, ya demostrada por numerosos estudios ha llevado a la comunidad científica, especialmente a las áreas de Oftalmología y Reumatología a la creación de protocolos de despistaje de retinopatía. En los últimos años ha surgido el planteamiento de si un estudio precoz de la coroides puede ser un factor determinante en la discriminación de toxicidad retiniana como biomarcador de cambios estructurales previos a una lesión retiniana de carácter irreversible.

Aunque el mecanismo de retinotoxicidad de la HCQ no se conoce con exactitud, se piensa que esta, debido a su efecto antiinflamatorio, de manera que podría disminuir el grosor de coroides en los pacientes con LES, al disminuir la inflamación. Sin embargo, en algún punto del tratamiento, el acúmulo de HCQ podría resultar tóxico y por lo tanto, contraproducente. Esta hipótesis podría ser plausible al creerse que la retinotoxicidad es secundaria a una disfunción del EPR por un acúmulo de HCQ en la melanina, especialmente si tenemos en cuenta que esta es uno de los componentes principales de la coroides.

Como ya se ha comentado con anterioridad, las diferentes ERAS presentan un patrón distinto en la afectación del espesor y morfología coroidea. En referencia al LES, los estudios reconocen un engrosamiento previo y una posterior disminución de dicho espesor; más concretamente estudios como los realizados por *Días-Santos A et al* (15) o *Altinkaynak H et al* (16) concluyen una disminución generalizada en los pacientes con LES en comparación a un grupo control sano emparejados por edad y sexo.

4.1. ESTUDIO DE LAS VARIABLES

El análisis de las variables a estudio discierne que ambos grupos; sujetos sanos, como grupo control y sujetos con LES, presentan homogeneidad al no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos, lo que se traduce en una buena selección muestral y un respeto de los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Se ha visto una mayor incidencia en el sexo femenino (95.8%) afectadas por LES en correlación con la literatura publicada (25)(26), puesto que los pacientes atendidos y derivados del Servicio de Oftalmología del HUMS y consultas externas de Medicina Interna y Reumatología incluidos en el estudio son en su mayoría mujeres.

Se conoce como, un aumento en la miopía y de la longitud axial (LA) están relacionados con un coroides más finas que las presentadas por ojos emétopes y con LA de valores estándar en tono a 24,00 mm (16) y como factores como la duración del tratamiento o la dosis diaria aumentan la probabilidad de padecer retinopatía asociada a la hidroxiclороquina (7) de aquí la importancia de no obtener valores estadísticamente significativos ($p > 0.05$) en las variables *peso* e *IMC* de la *tabla 1*. Por otro lado, la coroides sufre fluctuaciones en su espesor a lo largo del día (ver anexo IV), se trata de eliminar este factor mediante la toma de las medidas en rango de horas estable entre todos los participantes del estudio.

Se encuentra diferencia estadísticamente significativa en la toma de HCQ con una $p=0.00$ (ver tabla 3) puesto que el grupo control no toma HCQ y el grupo de sujetos con LES se encuentran en la actualidad en tratamiento con este principio activo, lo que determina una buena selección de la muestra de ambos grupos.

La realización de las medidas del espesor de coroides se ha realizado mediante tecnología OCT por las ventajas que estos instrumentos ofrecen en el despistaje. El estudio adquiere carácter no invasivo, las medidas se realizan con rapidez y ofrecen una reproductibilidad en el tiempo.

Además, las imágenes proporcionadas permiten realizar simultáneamente un estudio de las posibles complicaciones derivadas de la propia enfermedad en coroides y retina como pueden ser la coroidopatía lúpica (45) o la retinopatía lúpica respectivamente (46) puesto que permiten la identificación de alteración en los fotorreceptores, pérdida de EPR y acúmulo de residuos en ella o entre otros, un aumento de la reflectancia coroidea por pérdida del EPR (8).

4.2. RESULTADOS ESPESOR COROIDEO MEDIDO CON SS-OCT:

En el análisis de los resultados expuestos obtenidos mediante SS-OCT y medidos de forma automática por el instrumento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con una posible disminución o aumento de dicho espesor en sujetos sanos y pacientes afectados de LES. Si se observa como la zona interior-superior es la que mayor espesor presenta en ambos grupos, por el contrario, el espesor es menor en la zona interior-nasal en ambos grupos, pero sin una $p<0.05$ por lo que es una condición estructural de la coroides común a todos los sujetos o bien, el número de sujetos analizados en este estudio no es suficiente como para detectar posibles diferencias entre ambos grupos.

Como se ha comentado, la literatura determina el espesor de coroides en sujetos sanos entre 272 - 448 μm aproximadamente (22)(23), en las gráficas aportadas se concluye como en sujetos con LES la región parafoveal está adelgazada en comparación con los sujetos control, aunque no se obtengan diferencias estadísticamente significativas. Este hecho coincide con los resultados publicados por las guías de despistaje elaboradas por *The Royal College of Ophthalmologist* (8) en las que se indica que con mayor frecuencia los cambios de grosor y volumen de retina se producen en la parafovea. Este cambio estructural puede ser atribuible a una posible predilección de la retinotoxicidad a comenzar cerca de mácula. Es de vital interés ser conocedores de la variabilidad de los resultados de las tomas del espesor coroideo, puesto que este puede verse afectado por numerosos factores ajenos al examinador y al propio sujeto (ver anexo II).

4. 2. RESULTADOS ESPESOR COROIDEO MEDIDO CON SD-OCT:

En los resultados obtenidos medidos de forma manual tras su adquisición mediante SD-OCT se observa disminución generalizada del espesor de coroides en pacientes con LES pero sin un resultado estadísticamente significativo, por lo que estos datos entrarían dentro del abanico de valores normales al ser comparados con el grupo control.

Puesto que la hipótesis es la falta de referencia al papel de la coroides en la precoz etiopatogenia de la retinotoxicidad provocada por la toma de HCQ, el estudio presentado no permite demostrar que se puedan observar cambios en pacientes con alrededor de 5 años de toma de HCQ y dosis menores a 5 mg/kg/día. No obstante, este estudio podría servir como generador de hipótesis, dado que si se

observa una tendencia a un mayor adelgazamiento en los pacientes con LES y consumo de HCQ. Las causas por las cuales no se han obtenido diferencias podrían ser las siguientes:

- El tamaño muestral es demasiado pequeño como para obtener relaciones en la variación del espesor coroideo en relación tanto en la enfermedad como en el tratamiento con HCQ.
- Los pacientes afectados con LES incluidos con el estudio otorgan una media de toma de HCQ de 5.05 ($\pm 0,09$) años y una toma de dosis inferior a las pautadas como índices perniciosos en los protocolos de *The Royal College of Ophthalmologists* y *American Academy of Ophthalmology*.

El análisis del espesor de coroides ha sido efectuado por dos modelos diferentes de OCT con el pretexto de estudiar de manera diferente dicha estructura. Resultaría satisfactorio poder realizar una comparación de la variabilidad entre adquirir las medidas del espesor coroideo de forma manual o de forma automática para así, en estudios posteriores elegir la forma más exacta y reproducible de análisis de los resultados. Puesto que cada sistema de adquisición de imagen presenta una forma diferente de medida, el SS-OCT mediante *ETDRS* analizando sectores concéntricos y el SD-OCT mediante cortes transversales (B-Scans) no se puede obtener una relación estadística entre sus medidas.

Cabe destacar que beneficiarse de las ventajas de adquisición de imagen que ofrece esta tecnología puede secundar una menor necesidad de la utilización de otros instrumentos de diagnóstico y seguimiento de carácter subjetivo de las ERAS como puede ser la campimetría, o invasivos tales como la angiografía fluoresceínica. Esto podría suponer una reducción de los tiempos de exploración, una adquisición de medidas independientes a factores asociados al paciente, como su capacidad de colaboración en la prueba y por consiguiente una mejora de la experiencia de este.

Es por todo ello, por lo que se insta a la realización a estudios longitudinales, con seguimiento a lo largo del tiempo y tamaños muestrales grandes que permitan conocer si la coroides puede ser la ventana de detección precoz de afectación oftalmológica derivada de la HCQ de los tratamientos de la múltiples ERAS y con ello aumentar la calidad de vida de estos pacientes, así como detectar en qué momento sucede esto, con el objetivo de mejorar los despistajes actuales de retinotoxicidad por HCQ.

5.CONCLUSIONES

- Los pacientes con LES y con al menos 5 años de tratamiento con HCQ muestran una tendencia a presentar coroides más finas, especialmente es la zona parafoveal, que es la suele verse afectada más precozmente en los pacientes con retinotoxicidad.
- Todavía no está claro el papel de la coroides en el despistaje de la retinotoxicidad por HCQ, aunque posiblemente pueda ser un marcador más precoz y sencillo de analizar la retinotoxicidad por HCQ.
- Ambos instrumentos de medida proporcionan medidas fiables, reproducibles y almacenables. Ambos permiten la visualización u medida de las capas más internas y externas de retina y de coroides aunque sus medidas no son comparables.

ANEXOS

ANEXO I. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA

Tabla 1. Indicaciones del tratamiento con hidroxicloroquina (2)
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
Lupus erimatoso sistémico
Artritis reumatoide
Síndrome antifosfolípido
Osteoartritis
Dermatomiositis
Artritis idiopática juvenil
Artropatía relacionada con la quimioterapia
Espondilitis anquilosante
Artrosis erosiva de manos
Enfermedad de depósito de pirofosfato cálcico
Reumatismo palindrómico
Fascitis eosinofílica
ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS
Porfiria cutánea tarda
Lupus discoide
Sarcoidosis cutánea
Granuloma anular generalizado
Erupción polimorfa lumínica
Liquen plano erosivo
Pseudolinfoma cutáneo
Estomatitis crónica ulcerativa
ONCOLOGÍA
Prevención de brotes agudos en la enfermedad de injerto contra huésped
Cáncer de pulmón no microcítico
Leucemia linfocítica crónica B
Uso adyuvante con inhibidor de la autofagia
ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS
Enfermedad pulmonar intersticial
Lupus erimatoso sistémico
Lupus discoide
Dermatomiositis
OTRAS ENFERMEDADES
Diabetes mellitus
Enfermedades cardíacas

Adaptada de Retinopatía por antipalúdicos. Control oftalmológico.

ANEXO II. CAMBIOS COROIDEOS EN DIFERENTES ENFERMEDADES

Tabla 2. Cambios coroideos en diferentes enfermedades (22)		
Cambios fisiológicos	Aumento del grosor coroideo	Disminución del grosor coroideo
VARIACIÓN DIURNA		Disminución nocturna, aunque puede haber fluctuaciones
EDAD		Disminución asociada al aumento de edad
GENERO	Mayor grosor en hombres que en mujeres	
Ciclo menstrual		Disminución en fase lútea media
Embarazo	Aumento durante el segundo trimestre	
Preemclapsia	El aumento puede ser menor que en mujeres embarazadas en ausencia de patología	En algunas pacientes puede darse una disminución
ENFERMEDADES METABÓLICAS		
Diabetes Mellitus		Disminución del grosor
Hipercolesterolemia	Aumento del grosor	
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES		
Hipertensión	Aumento del grosor	
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS		
Fumar		Significante disminución frente a no fumadores
AFECCIONES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS		
Espondilitis anquilosante	Aumento del grosor	
Fenómeno de Raynaud		Disminución del grosor
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	Aumento del grosor mientras la enfermedad está activa	
Síndrome de Behçet	Variable, pero los informes sugieren un aumento mientras la enfermedad está activa	
Sarcoidosis	Aumento, posiblemente asociado a lesiones como los granulomas	
TUMORES		
Cáncer metastásico	Aumento de espesor localizado	
Síndrome Sturge – Weber	Aumento asociado a hemangiomas coroideos difusos que reduce tras terapia fotodinámica	
ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS		
Enfermedad de células falciformes		Posible disminución
Leucemia	Posible aumento	

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS		
Alzheimer		Disminución
Migrañas		Posible disminución durante un brote

Adaptada de Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health.

ANEXO III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INICIO DE LA ENFERMEDAD

Manifestaciones clínicas	% pacientes que lo padecen
Trombosis venosa profunda	31.7 %
Trombocitopenia	21.9 %
Livedo reticularis	20.4 %
Accidente cerebrovascular	13.1 %
Tromboflebitis superficial	9.1 %
Embolia pulmonar	9.0 %
Aborto	8.3 %
Ataque isquémico transitorio	7.0 %
Anemia hemolítica	6.6 %
Úlceras en la piel	3.9 %
Epilepsia	3.4 %
Lesiones en la piel pseudovasculíticas	2.6 %
Infarto de miocardio	2.8 %
Amaurosis fugax	2.8 %
Gangrena	1.9 %

Adaptada de Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis and rheumatism.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez Berrizbeitia OB. Mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS). 2018.
2. Donate Tercero A, Marchite CB. Retinopatía por antipalúdicos. Control oftalmológico. [cited 2022 Jan 3]; Available from: www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-informacion
3. Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death & Disease* 2020 11:7 [Internet]. 2020 Jul 8 [cited 2022 Jan 4];11(7):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2721-8>
4. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatología Clínica*. 2019 Mar 1;15(2):90–6.
5. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatología Clínica*. 2012 Nov;8(6):334–41.
6. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye* 2017 31:6 [Internet]. 2017 Mar 10 [cited 2022 Jan 3];31(6):828–45. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye2016298>
7. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmology*. 2014 Dec 1;132(12):1453–60.
8. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Recommendations on Screening. London; 2018 Feb.
9. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Recommendations on Monitoring. London; 2020 Dec.
10. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun 1;123(6):1386–94.
11. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey.
12. Braga J, Rothwell R, Oliveira M, Rodrigues D, Fonseca S, Varandas R, et al. Choroid thickness profile in patients with lupus nephritis. *Lupus* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Mar 28];28(4):475–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755143/>
13. Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, Brandão E, Falcão-Reis F, Carneiro ÂM. CHOROIDAL THICKNESS IN MULTISYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES WITHOUT OPHTHALMOLOGIC MANIFESTATIONS. *Retina* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 28];37(3):529–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429379/>
14. Steiner M, Esteban-Ortega M del M, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Mar 28];64(6):757–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034855/>

15. Dias-Santos A, Ferreira JT, Pinheiro S, Cunha JP, Alves M, Luísa Papoila A, et al. Choroidal thickness changes in systemic lupus erythematosus patients. 2019; Available from: <http://doi.org/10.2147/OPHTH.S219347>
16. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, Erten Ş, Kürkcüoğlu PZ, Yüksel N, et al. Choroidal Thickness in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Analyzed by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. <http://dx.doi.org/103109/0927394820151006790> [Internet]. 2015 May 3 [cited 2022 Jan 26];24(3):254–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09273948.2015.1006790>
17. Karti O, Ayhan Z, Zengin MO, Kaya M, Kusbeci T. Choroidal Thickness Changes in Rheumatoid Arthritis and the Effects of Short-term Hydroxychloroquine Treatment. <https://doi.org/101080/0927394820171278777> [Internet]. 2017 Jul 4 [cited 2022 Jan 26];26(5):770–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09273948.2017.1278777>
18. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Elsevier. 2010;
19. López Martínez F, Sorlí Clemente E. Estudio de la retina y la coroides mediante tomografía de coherencia óptica, retinografía y autofluorescencia en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno. [Valencia];
20. Asociación Mexicana de Retina, A.C. Retina y vítreo. 2012 [cited 2022 Jan 31]; Available from: <https://amretina.org/>
21. Contamina P. Altas de histología. Zaragoza;
22. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. Vol. 61, Survey of Ophthalmology. Elsevier USA; 2016. p. 566–81.
23. Morteza E, Saeed K, Alireza R, Homayoun N, Yousef K, Bahareh K. Choroidal Thickness in Healthy Subjects. Ophthalmic and Vision Research [Internet]. 2018;13(1):39–43. Available from: www.jovr.org
24. Sánchez Monroy J, Puzo Bayod M, Goñi Navarro A, Rivas Estabén I, Latorre Laborda JA. Efectos del tratamiento sobre el espesor coroideo en pacientes diabéticos tras un año de seguimiento. Revista Electrónica de Portales Médicos. 2021 Apr;16(8):1–458.
25. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1st ed. 2014.
26. Marder W, Vinet É, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. Women's Midlife Health 2015 1:1 [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2022 Jan 31];1(1):1–8. Available from: <https://womensmidlifehealthjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40695-015-0012-9>
27. Ward MM. Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. American Journal of Kidney Diseases. 2000;36(3):516–25.
28. Hell SW, Weinreb RN, Bille Editor JF. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology. New Frontiers in Biomedical Optics.

29. Chamorro Gutierrez E. Fundamentos ópticos de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) [Internet]. Madrid; 2008 [cited 2022 Mar 30]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/288825272_Fundamentos_opticos_de_la_Tomografia_de_Coherencia_Optica_OCT
30. Ruiz Medrano J. Estudio de la coroides de la población sana mediante tomografía de coherencia óptica swept-source [Internet]. [Madrid]; 2018 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/45939/>
31. COVINIRs | Boscalia Technologies [Internet]. [cited 2022 Mar 31]. Available from: <http://boscalia.org/covinirs>
32. Benítez González J. Fotónica de microondas aplicada a la interferometría de baja coherencia [Internet]. [Valencia]; 2019 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://riUNET.upv.es/bitstream/handle/10251/123054/Ben%20C3%ADtez%20%20Fot%20C3%B3nica%20de%20microondas%20aplicada%20a%20la%20interferometr%20C3%ADa%20de%20baja%20coherencia.pdf?sequence=1>
33. Espinosa Castañeda AP, Peña Martínez V, Carrizosa M. Descripción y análisis de las tecnologías diagnósticas OCT, HRT y GDx en glaucoma: un enfoque para la optometría clínica. *Ciencia & Tecnología para la Salud Visual y Ocular*. 2015 Jan 28;12(2):87.
34. Sánchez González JM. Tomografía de coherencia óptica. Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. *Gaceta Óptica* [Internet]. 2015 Feb [cited 2022 Apr 19];500:2–8. Available from: <https://aprenderly.com/doc/3333495/tomograf%20C3%ADa-de-coherencia-%20C3%B3ptica.-t%20C3%A9cnicas-avanzadas-en>
35. Villanueva Coello B, Manuel J, Cotutor M, Morales Martínez S. Análisis de imágenes oftalmológicas de Tomografía por Coherencia Óptica OCT. 2016;
36. Gómez S. NEURORETINITIS ASOCIADA A TOXOPLASMA. Instituto Barraquer Barcelona.
37. Heidelberg Engineering. SPECTRALIS Imaging Platform Technical Specifications [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.heidelbergengineering.com/int/>
38. Heidelberg Engineering. La gama completa del diagnóstico. Alemania; 2009.
39. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011 Jul;52(8):5536–40.
40. Laviers H, Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* [Internet]. 2014 Nov 27 [cited 2022 May 23];252(12):1871–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363655/>
41. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Lu CD, Mohler KJ, et al. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;157(6).
42. Cameo Gracia B, Soriano Pina D, Pérez Velilla J, Clemente Urraca S. Principales diferencias técnicas entre los OCT de dominio espectral y los "Swept Source". Estudio de la repetibilidad del protocolo combinado de nervio + mácula 12x9 del SS-OCT tritón. *Revista Electrónica de*

- Portales Médicos [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2022 Jun 13]; Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/principales-diferencias-tecnicas-los-oct-dominio-espectral-los-swept-source-estudio-la-repetibilidad/>
43. Kim YH, Oh J. Choroidal Thickness Profile in Chorioretinal Diseases: Beyond the Macula. *Frontiers in Medicine*. 2021 Dec 20;8:2690.
 44. Gavín Sancho A. Evaluación de las capas de la retina en el trastorno bipolar / Alicia Gavín Sancho. [Zaragoza]: Univesidad de Zaragoza; 2021.
 45. Hernández Salazar L, Delgado Castañeda O, Orozco Gómez LP. Coroidopatía lúpica: reporte de un caso. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2017 Sep 1;91(5):268–73.
 46. Seth G, Chengappa KG, Misra DP, Babu R, Belani P, Shanoj KC, et al. Lupus retinopathy: a marker of active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jun 26];38(8):1495–501. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-018-4083-4>
 47. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 [cited 2022 Feb 21];46(4):1019–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953980/>